

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07D 213/73, 213/75, 401/12, A61K 31/4427, 31/4412, A61P 7/00, 9/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 00/32574 (43) Date de publication internationale: 8 juin 2000 (08.06.00)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02902 (22) Date de dépôt international: 25 novembre 1999 (25.11.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/14946 27 novembre 1998 (27.11.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): LASSALLE, Gilbert [FR/FR]; 15, rue de la Croix Valentin, F-91470 Les Molières (FR). FOSSEY, Valérie [FR/FR]; 2, rue Félix Faure, F-75015 Paris (FR). MARQUAIS, Sophie [FR/FR]; 11 bis, rue des Missionnaires, F-78000 Versailles (FR). BELLEVERGUE, Patrice [FR/FR]; 38, rue Chevert, F-75007 Paris (FR). BOURBIER, Jean-Claude [FR/FR]; 37, rue Alexandre Dumas, F-91220 Bretigny-sur-Orge (FR). GALTIER, Daniel [FR/FR]; 16, rue Francis Poulenc, F-78280 Guyancourt (FR). (74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
<p>(54) Title: NOVEL 2-PYRIDONE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND THERAPEUTIC USE</p>		
<p>(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE 2-PYRIDONE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The invention concerns a compound of formula (I) wherein: R represents either aO₂ group, or aR₂R₃ group, or aHR₃ group, R₂ being a (C₁-C₄) alkyl group and R₃ being a hydrogen atom, aOR₄ group (wherein R₄ is selected among the (C₁-C₄) alkyl, aryl and aryl(C₁-C₄) alkyl groups, aOOR₅ group (wherein R₅ is selected among the (C₁-C₄) alkyl and aryl(C₁-C₄) alkyl groups), aONHR₆ group, aO₂R₆ group (wherein R₆ is selected among the (C₁-C₅) alkyl, cyclo(C₃-C₈)alkyl(C₁-C₄)alkyl, aryl, pyridyl and aryl(C₁-C₄)alkyl groups, aO₂NR₇R₈ group (wherein R₇ and R₈, independent of each other are a hydrogen atom, a (C₁-C₄)alkyl group, an aryl group, an aryl(C₁-C₄)alkyl group). R₁ represents either a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₈) alkyl group, or a cyclo(C₃-C₈)alkyl group, or an aryl group, or an aryl(C₁-C₄)alkyl group; A represents different monocyclic or polycyclic hydrocarbon chains, when Y is different from a hydrogen atom, in the form of racemates or pure enantiomers or mixtures of enantiomers, including in the form of free bases or pharmaceutically acceptable additive salts. The invention is applicable in therapy.</p>		<p>(I)</p>

(57) Abrégé

Composé de formule (I) dans laquelle R représente soit un groupe $-\text{NO}_2$, soit A un groupe $-\text{NR}_2\text{R}_3$, soit un groupe $-\text{NHR}_3$, R_2 étant un groupe (C_1-C_4) alkyle et R_3 étant un atome d'hydrogène, un groupe $-\text{COR}_4$ (où R_4 est choisi parmi les groupes (C_1-C_4) alkyle, aryle et aryl (C_1-C_4) alkyle), un groupe $-\text{COOR}_5$ (où R_5 est choisi parmi les groupes (C_1-C_4) alkyle et aryl (C_1-C_4) alkyle), un groupe $-\text{CONHR}_6$, un groupe $-\text{SO}_2\text{R}_6$ (où R_6 est choisi parmi les groupes (C_1-C_5) alkyle, cyclo (C_3-C_8) alkyl (C_1-C_4) alkyle, aryle, pyridyle et aryl (C_1-C_4) alkyle, un groupe $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ (où R_7 et R_8 sont chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe aryle, un groupe aryl (C_1-C_4) alkyle), R_1 représente soit un atome d'hydrogène soit un groupe (C_1-C_8) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo (C_3-C_8) alkyle, soit un groupe aryle, soit un groupe aryl (C_1-C_4) alkyle, A différentes chaînes hydrocarbonées mono- ou polycycliques y compris, lorsque Y est différent d'un atome d'hydrogène, sous forme de racémates ou d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères et, y compris sous forme de bases libres ou de sels d'addition pharmaceutiquement acceptables. Application en thérapeutique.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

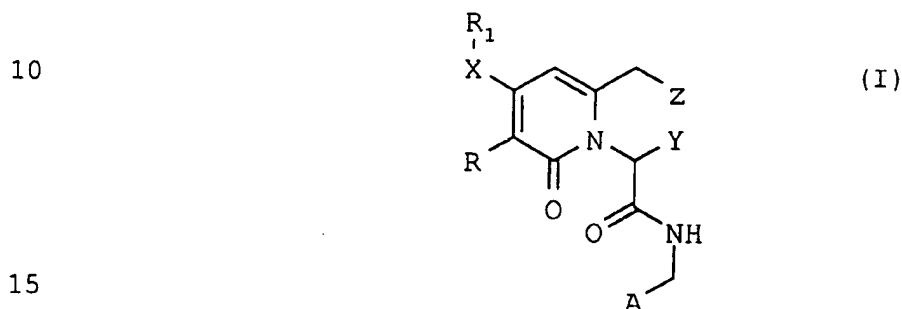
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Biélorus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	R	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

NOUVEAUX DÉRIVÉS DE 2-PYRIDONE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

La présente invention a pour objet des dérivés de
 5 2-pyridone, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés selon l'invention répondent à la formule (I)



dans laquelle

R représente

- soit un groupe $-\text{NO}_2$,
- soit un groupe $-\text{NR}_2\text{R}_3$,
- 20 • soit un groupe $-\text{NHR}_3$,

R_2 est un groupe (C_1-C_4) alkyle

R_3 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe $-\text{COR}_4$,
 un groupe $-\text{COOR}_5$, un groupe $-\text{CONHR}_6$, un groupe $-\text{SO}_2\text{R}_6$ ou, un
 25 groupe $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$,

R_4 est choisi parmi les groupes (C_1-C_4) alkyle, aryle et
 aryl (C_1-C_4) alkyle,

R_5 est choisi parmi les groupes (C_1-C_4) alkyle et
 aryl (C_1-C_4) alkyle,

30 R_6 est choisi parmi les groupes (C_1-C_5) alkyle, $-\text{CH}_2\text{COOH}$,
 cyclo (C_3-C_8) alkyl (C_1-C_4) alkyle, aryle, pyridyle et
 aryl (C_1-C_4) alkyle, avec lorsque le groupe aryle est un
 groupe phényle une substitution possible sur le groupe
 phényle par un des groupes suivants : un groupe
 35 (C_1-C_4) alkyle, un groupe trifluorométhyle, un groupe amino,
 un groupe (C_1-C_4) acylamino, un groupe (C_1-C_4) alcoxy ou un
 atome d'halogène,

R_7 et R_8 sont chacun indépendamment l'un de l'autre un
 atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe aryle

ou un groupe aryl(C₁-C₄)alkyle,

R₁ représente

- soit un atome d'hydrogène,
- 5 • soit un groupe (C₁-C₈)alkyle droit ou ramifié,
- soit un groupe cyclo(C₃-C₈)alkyle,
- soit un groupe aryle,
- soit un groupe aryl(C₁-C₄)alkyle,

10 **X** représente

- soit un atome d'oxygène ou de soufre,
- soit un groupe -CH₂-,
- soit un groupe -NH-,

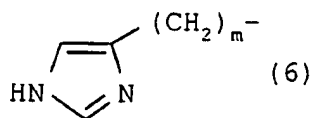
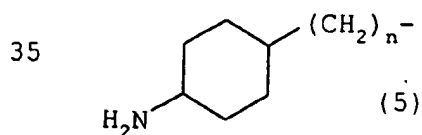
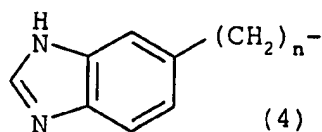
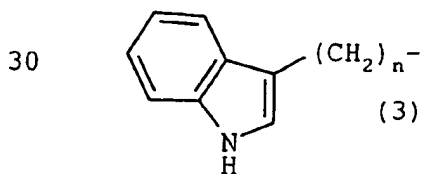
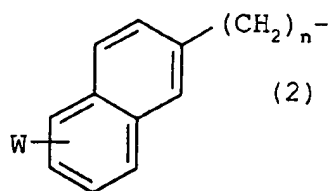
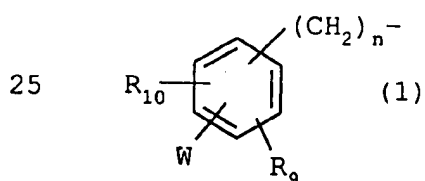
X-R₁ pouvant également représenter un atome d'hydrogène,

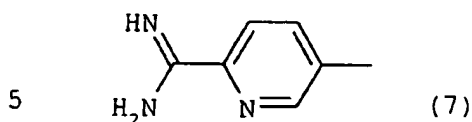
Y représente

- soit un atome d'hydrogène,
- soit un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié,

20 **Z** représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy et,

A représente les différents motifs suivants :





où n varie de 0 à 2, m varie de 0 à 3,

W représente un groupe $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, un groupe $-\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$, un
 10 groupe $-\text{C}(\text{N}-\text{OH})(\text{NH}_2)$, un groupe $-\text{NHC}(\text{NH})(\text{NH}_2)$, un groupe
 $-\text{CN}$, un groupe $-\text{C}(\text{N}-\text{NH}_2)\text{NH}_2$ ou un groupe $-\text{NH}_2$ et,

R_9 et R_{10} sont chacun indépendamment l'un de l'autre un
 atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou
 ramifié, un groupe (C_1-C_4) alcoxy, un groupe hydroxy ou un
 15 atome d'halogène,

à l'exception des composés pour lesquels A représente un
 motif (5) ou (6) et $\text{X}-\text{R}_1$ représente un atome d'hydrogène,
 sous forme de racémates ou d'énantiomères purs ou de
 mélanges d'énantiomères, sous forme de bases libres ou de
 20 sels d'addition à des acides pharmaceutiquement
 acceptables.

On préfère dans la cadre de la présente invention la
 catégorie de composés de formule (I) suivante, caractérisés
 25 en ce que

R représente

- soit un groupe $-\text{NR}_2\text{R}_3$,
- soit un groupe $-\text{NHR}_3$,

30 R_2 est un groupe (C_1-C_4) alkyle

R_3 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe $-\text{COOR}_5$,
 un groupe $-\text{SO}_2\text{R}_6$ ou, un groupe $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$,

R_5 est choisi parmi les groupes (C_1-C_4) alkyle et
 phényl (C_1-C_4) alkyle,

35 R_6 est choisi parmi les groupes (C_1-C_5) alkyle, $-\text{CH}_2\text{COOH}$,
 cyclo (C_3-C_8) alkyl (C_1-C_4) alkyle, phényle, pyridyle et
 phényl (C_1-C_4) alkyle, avec une substitution possible sur le
 groupe phényle par un des groupes suivants : un groupe
 (C_1-C_4) alkyle, un groupe trifluorométhyle, un groupe amino,

un groupe (C₁-C₄)alcoxy ou un atome d'halogène,
 R₇ et R₈ sont chacun indépendamment l'un de l'autre un
 atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe
 phényle ou un groupe phényl(C₁-C₄)alkyle,

5

R₁ représente

- soit un atome d'hydrogène,
- soit un groupe (C₁-C₈)alkyle droit ou ramifié,
- soit un groupe cyclo(C₃-C₈)alkyle,
- 10 • soit un groupe phényle,
- soit un groupe phényl(C₁-C₄)alkyle,

X représente

- soit un atome d'oxygène ou de soufre,
- 15 • soit un groupe -CH₂-,
- soit un groupe -NH-,

X-R₁ pouvant également représenter un atome d'hydrogène,

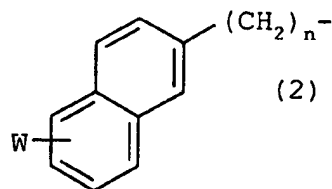
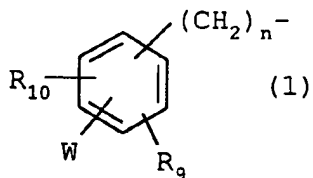
Y représente un atome d'hydrogène,

20

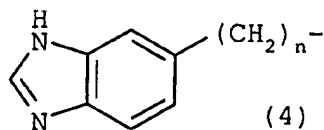
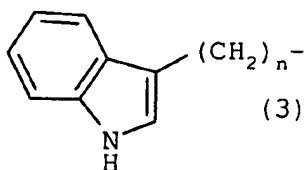
Z représente un atome d'hydrogène,

A représente les différents motifs suivants :

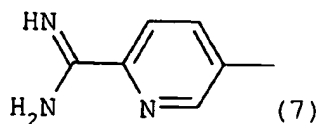
25



30



35



- où n peut varier de 0 à 2, m varie de 0 à 3,
 W représente un groupe $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, un groupe $-\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$, un
groupe $-\text{C}(\text{N}-\text{OH})(\text{NH}_2)$, un groupe $-\text{NHC}(\text{NH})(\text{NH}_2)$, un groupe
 $-\text{C}(\text{N}-\text{NH}_2)\text{NH}_2$ ou un groupe $-\text{NH}_2$ et,
- 5 R_9 et R_{10} sont chacun indépendamment l'un de l'autre un
atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou
ramifié, un groupe (C_1-C_4) alcoxy, un groupe hydroxy ou un
atome d'halogène.
- 10 Parmi cette catégorie de composés préférés, une
sous-catégorie de composés de formule (I) particulièrement
préférés est constituée par les composés pour lesquels A
représente le motif (1), et parmi ces derniers composés,
encore plus particulièrement ceux pour lesquels $X-R_1$
15 représente une atome d'hydrogène.

- Les composés suivants sont particulièrement préférés:
- La N -[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-6-méthyl-
2-oxo-4-(phénylméthyl)-3-[[(phénylméthyl) sulfonyl] amino]-
20 1,2-dihydropyridine-1-acétamide, la N -[[4-[amino
(hydroxyimino)méthyl]phényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-4-
(phénylméthyl)-3-[[(phénylméthyl) sulfonyl] amino]-1,2-
dihydropyridine-1-acétamide, la N -[[4-(aminoiminométhyl)
phényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-4-(2-phényléthyl)-3-
25 [[(phénylméthyl) sulfonyl] amino]-1,2-dihydropyridine-1-
acétamide, la N -[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-
3-[[[(4-fluorophényl)méthyl]sulfonyl] amino]-6-méthyl-2-oxo-
4-(2-phényléthyl)-1,2-dihydropyridine-1-acétamide, la
 N -[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-
30 3-[[(phénylméthyl) sulfonyl] amino]-1,2-dihydropyridine-1-
acétamide, la N -[[4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl]
méthyl]-6-méthyl-2-oxo-3-[[(phénylméthyl) sulfonyl] amino]-
1,2-dihydropyridine-1-acétamide, la
 N -[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-6-méthyl-3-[[[(2-
35 méthylphényl)méthyl]sulfonyl] amino]-2-oxo-1,2-
dihydropyridine-1-acétamide, la N -[[4-(aminoiminométhyl)
phényl]méthyl]-3-[[[2-aminophényl)méthyl]sulfonyl] amino]-6-
méthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-1-acétamide, la
 N -[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-3-[[[(4-

- fluorophényl)méthyl]sulfonyl]amino]-6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-1-acétamide, la N-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-3-[[[(3-méthoxyphényl)méthyl]sulfonyl]amino]-6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-1-acétamide, la
- 5 N-[[4-(aminoiminométhyl)-2-méthylphényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-3-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide, la N-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-3-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide, la N-[(4-amino-3-chlorophényl)méthyl]-6-méthyl-2-oxo-3-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide, sous forme de racémates ou d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, sous
- 10 forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables, notamment leurs sels de
- 15 chlorhydrate ou de méthanesulfonate.

Dans les définitions qui précèdent les groupes aryles sont des noyaux aromatiques carbonés par exemple phényle ou naphtyle.

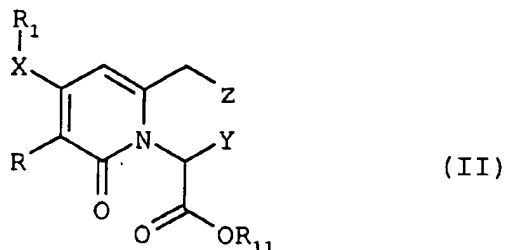
- 20 Les groupes alkyle peuvent être droits ou ramifiés. Un atome d'halogène peut être en particulier un atome de chlore, de brome ou de fluor. A titre de groupe (C₁-C₄)alcoxy on peut citer en particulier le groupe méthoxy,
- 25 A titre de groupe (C₁-C₄)alkyle on peut citer en particulier les groupes méthyle, ethyle, 1-méthyléthyle, propyle, 1,1-diméthyléthyle.

- Lorsque Y est différent d'un atome d'hydrogène, les
- 30 composés peuvent exister sous forme de racémates ou d'énantiomères purs ou de mélange d'énantiomères qui font également partie de l'invention. Les composés de l'invention peuvent exister sous forme de bases libres ou de sels d'addition d'acides
- 35 pharmaceutiquement acceptables.

Selon un autre aspect de l'invention, les composés de formule (I) peuvent être synthétisés, selon les schémas 1 ou 2.

- 5 Les composés de formule (Ia), pour lesquels A est l'un des motifs (1) à (4) et (7), avec pour les motifs (1) et (2) W qui représente un groupe -CN, peuvent être synthétisés, selon le schéma 1, à partir des composés suivants de formule (II)

10

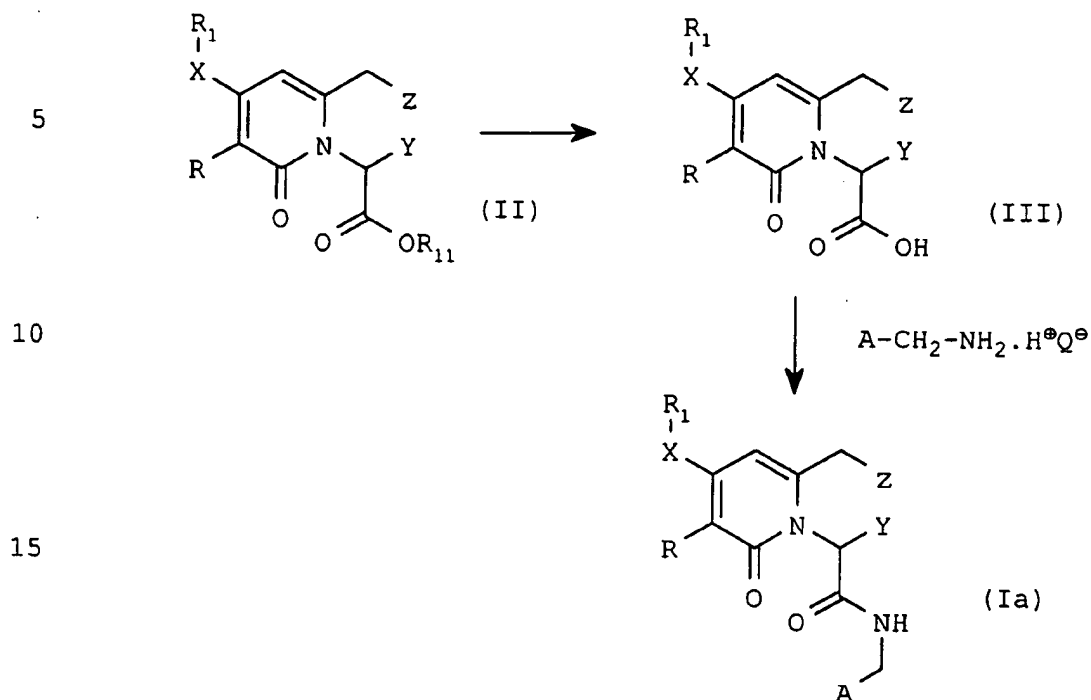


15

- dans laquelle R, X, R₁, Y et Z ont la même signification que précédemment et R₁₁ représente soit un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié, soit un groupe arylméthyle, que l'on hydrolyse pour obtenir un composé de formule (III), que l'on fait réagir avec les composés de formule A-CH₂-NH₂.H⁺Q⁻, où A est l'un des motifs (1) à (4), avec pour les motifs (1) et (2) W qui représente un groupe -CN et Q⁻ représente un anion halogénure tel que le chlore ou un anion trifluoroacétate.

- La réaction de couplage du composé de formule (III) avec le composé de formule A-CH₂-NH₂.H⁺Q⁻, peut s'effectuer dans un solvant tel que le dichlorométhane, le tétrahydrofurane, la diméthylformamide, en présence d'une base, tel que la triéthylamine, la diisopropyléthylamine (DIEA) ou la N-méthylmorpholine (NMM) et d'un agent de couplage tel que le 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate (HBTU) ou l'éthyldiisopropylcarbodiimide (EDCI) en présence éventuellement d'hydroxybenzotriazole (HOBT) à une température pouvant être comprise entre - 20°C et 35°C .

Schéma 1



20 Les composés de formule (Ib) pour lesquels A est soit l'un des motifs (1) et (2) où W représente un groupe $-CH_2NH_2$, un groupe $-C(NH)(NH_2)$, un groupe $-C(N-OH)(NH_2)$, un groupe $-C(N-NH_2)NH_2$, un groupe $-NHC(NH)(NH_2)$ ou un groupe $-NH_2$, soit l'un des motifs (5) ou (6) ou (7), sont préparés selon

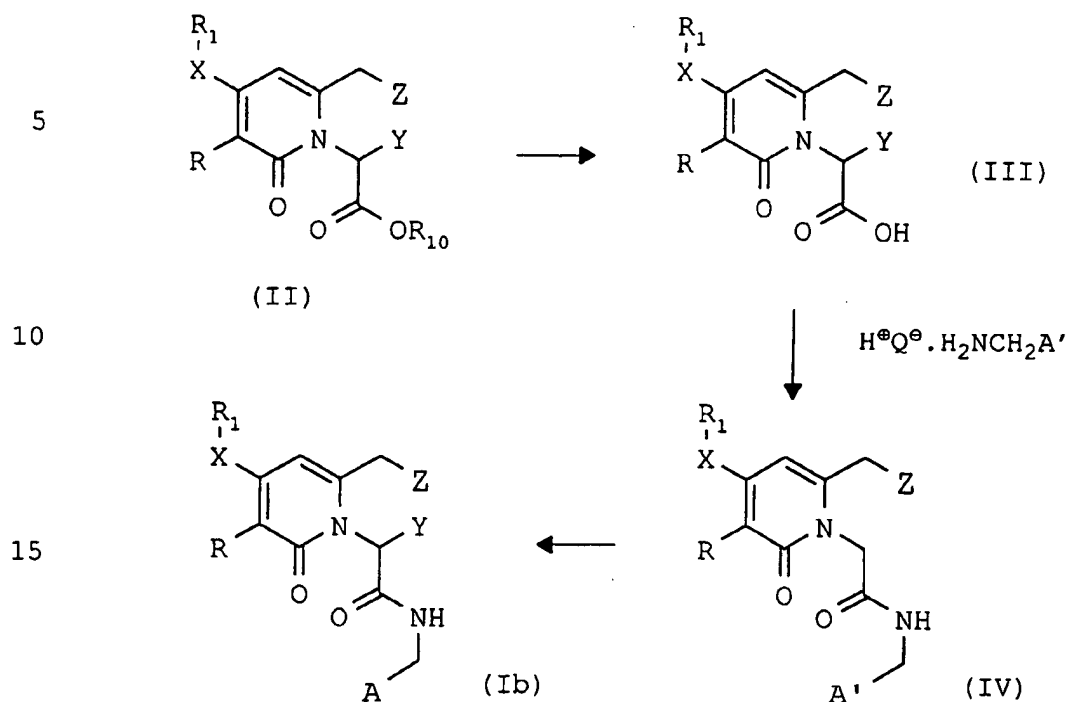
25 le schéma 2.

Les composés de formule (III) dans lesquels R, X, R_1 , Y et Z sont tels que définis ci-dessus sont obtenus par hydrolyse à partir des composés de formule (II), dans

30 lesquels R_{11} représente soit un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié soit un groupe arylméthyle. Ces composés de formule (III) sont ensuite condensés avec des composés de formule $H^+Q^-.H_2NCH_2A'$, où A' est l'un des motifs A définis ci-dessus dans lesquels la fonction amine terminale est

35 protégée par un groupement protecteur tel que benzyloxycarbonyl, tertibutyloxycarbonyl, ou triphénylméthyle et Q^- représente un anion de type halogénure tel que le chlorure ou un anion trifluoroacétate.

Schéma 2



20 Cette réaction de condensation s'effectue dans des conditions identiques à celles décrites dans le schéma 1 et permet d'obtenir les composés de formule (IV). Les composés de formule (Ib) sont finalement obtenus après hydrolyse du groupement protecteur de la fonction amine terminale.

25 Cette hydrolyse est conduite selon les méthodes classiques connues de l'homme de l'art. Elle est soit de type acide (acide chlorhydrique gazeux) dans des solvants comme le benzène ou l'acétate d'éthyle, acide trifluoroacétique dans un solvant comme le dichlorométhane soit de type

30 hydrogénolyse (hydrogène gaz en présence de catalyseur comme le palladium sur charbon dans un solvant tel que l'acétate d'éthyle ou l'éthanol).

35 Selon une méthode alternative, on peut également obtenir les composés de formule (Ib), dans laquelle A est l'un des motifs (1) ou (2) où W représente un groupe $-CH_2NH_2$, un groupe $-C(NH)(NH_2)$, un groupe $-C(N-OH)(NH_2)$, un groupe $-C(N-NH_2)NH_2$, à partir des composés de formule (Ia), dans

laquelle W est un groupe -CN.

Ainsi, on peut faire réagir un composé de formule (Ia) avec du sulfure d'hydrogène en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que la pyridine pour
5 obtenir le dérivé thiocarboxamide correspondant, que l'on fait réagir avec de l'iodure de méthyle, dans un solvant tel que l'acétone puis avec de l'acétate d'ammonium dans un solvant tel que le méthanol pour obtenir finalement le composé de formule (Ib) correspondant, où W représente un
10 groupe -C(NH)(NH₂).

On peut également faire réagir le composé de formule (Ia) adéquat avec du chlorhydrate d'hydroxylamine, en présence d'une base telle que la diisopropyléthylamine dans un
15 solvant tel que l'éthanol pour obtenir le composé de formule (Ib) correspondant, où W représente un groupe -C(N-OH)(NH₂). A partir de ce dernier composé de formule (Ib), on peut alors obtenir le composé de formule (Ib) correspondant, où W représente un groupe -C(NH)(NH₂) en
20 procédant à une hydrogénation en présence de nickel de Raney. Par analogie, à partir du composé de formule (Ia) dans laquelle W est un groupe -CN et par traitement avec de l'hydrazine, on obtient le composé de formule (Ib) dans laquelle W est un groupe -C(N-NH₂)NH₂.
25 Aussi pour obtenir un composé de formule (Ib), où W représente un groupe -CH₂-NH₂, on peut partir du composé de formule (Ia) adéquat (W représentant le motif CN) et lui faire subir une hydrogénation catalytique à l'aide de palladium sur charbon à 10%.

30

Les composés de départ sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature ou peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme de métier.

35

Ainsi, des voies de synthèses possibles d'une partie des composés de formule (II) et (III) sont décrites dans la demande de brevet WO98/31671 : il s'agit en particulier des composés de formule (II) et (III) pour lesquels Z

représente un atome d'hydrogène.

Pour les composés de formule (II) et (III) qui ne sont pas divulgués dans WO98/31671, on peut procéder de manière analogue en utilisant des produits de départ adéquats.

- 5 Les synthèses de certains des composés de formule (II) pour lesquels $X-R_1$ est un atome d'hydrogène et R un groupe $-SO_2R_6$ où R_6 est un groupe aryle, hétéroaryle ou aryle(C_1-C_4)alkyle sont décrites dans la demande de brevet WO97/01338.
- 10 On peut utiliser la synthèse décrite dans la demande de brevet WO96/03374 pour les composés de formule H_2NCH_2A' , où A' est un motif (5) protégé sur l'amine terminale, avec n égal à 0.
- 15 Les exemples 1 à 7 qui suivent illustrent la préparation de certains composés de formule (I) conformément à l'invention. Les exemples 8 à 13 qui suivent illustrent la préparation de certains intermédiaires de type H_2NCH_2A ou H_2NCH_2A' nécessaires à la préparation des composés de
- 20 formule (I).

Les microanalyses élémentaires et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés obtenus.

25

Exemple 1 (composé n°4).

Chlorohydrate de [1-[2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]-2-oxoéthyl]-6-(hydroxyméthyl)-4-méthoxy-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl]carbamate de méthyle

30

1.1. 6-Bromométhyl-4-méthoxy-3-nitro-2-oxo-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle

- On place 10,24 g (40 mmoles) de 4-méthoxy-6-méthyl-3-nitro-2-oxo-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle dans 600 ml
- 35 de tétrachlorométhane et on introduit 10,68 g (71 mmoles) de N-bromosuccinimide et 500 mg de dibenzoylperoxyde. On irradie avec une lampe UV (300 W). La température monte progressivement jusqu'au reflux. On laisse 4 heures sous irradiation. On arrête l'irradiation pendant la nuit. On

reprend l'irradiation pendant 4 heures et on additionne 2 g (11,2 mmoles) de *N*-bromosuccinimide supplémentaires toujours sous irradiation. On refroidit le milieu réactionnel et on évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu avec du chloroforme et on le lave avec de l'eau 3 fois puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium et on évapore à sec. On purifie la mousse résiduelle par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol (99 : 1). On obtient 5 g de produit. Rendement = 37%

1.2. 6-[(Acétyloxy)méthyl]-4-méthoxy-3-nitro-2-oxo-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle
On dissout 55 mg (0,16 mmole) de 6-bromométhyl-4-méthoxy-3-nitro-2-oxo-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle dans 1,8 ml de diméthylformamide et on ajoute à température ambiante en une seule fois 15 mg (0,18 mmoles) d'acétate de sodium. On laisse agiter toute la nuit à température ambiante. On évapore le diméthylformamide sous vide, on reprend le résidu avec du dichlorométhane et on le lave avec de l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium et on évapore à sec.
On obtient 47 mg de produit sous forme d'un solide jaune pâle que l'on recristallise dans de l'acétate d'éthyle.
Rendement = 91%

Point de fusion = 165-167°C

1.3. 6-Hydroxyméthyl-4-méthoxy-3-nitro-2-oxo-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle
On sature en acide chlorhydrique gazeux 10 ml de méthanol et on verse en une seule fois 30 mg (0,095 mmoles) de 6-[(acétyloxy)méthyl]-4-méthoxy-3-nitro-2-oxo-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle. On laisse agiter 15 minutes à température ambiante. On évapore le méthanol à sec. On reprend avec du chloroforme et on évapore à nouveau à sec.

On obtient 30 mg de produit chargé en lactone (environ 20%).

Rendement = 80 %

5 1.4. 4-Méthoxy-3-nitro-2-oxo-6-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle

On met en suspension 2,6 g (9,55 mmoles) de 6-hydroxyméthyl-4-méthoxy-3-nitro-2-oxo-1,2-
10 dihydropyridine-1-acétate de méthyle dans 20 ml de dichlorométhane et on ajoute 1 ml (10,96 mmoles) de 3,4-dihydro-2H-pyrane goutte à goutte. On additionne une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique. L'alcool en suspension se dissout lentement. Après 3
15 heures, la solution est devenue limpide. On lave la solution à l'eau, la sèche sur sulfate de sodium, et l'évapore à sec.

On obtient 3,45 g de produit.

Rendement = 100%

20

1.5. 3-Amino-4-méthoxy-2-oxo-6-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle

On hydrogène 3,4 g (9,55 moles) de 4-méthoxy-3-nitro-2-oxo-
25 6-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle à 30 psi et à température ambiante pendant 2 heures dans 100 ml de méthanol en présence de 300 mg de palladium sur charbon à 10 %. On filtre sur célite et on évapore à sec.

30 On obtient 3,15 g de produit.

Rendement = 100%

1.6. 4-Méthoxy-3-[(méthoxycarbonyl)amino]-2-oxo-6-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle

35 On mélange 3,11 g (9,5 mmoles) de 3-amino-4-méthoxy-2-oxo-6-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle, 1,6 g (15 mmoles) de carbonate de sodium dans 50 ml de tétrahydrofurane et on

additionne 1 ml (13 mmoles) de chloroformiate de méthyle goutte à goutte. On laisse une nuit à température ambiante. On évapore le tétrahydrofurane, on reprend avec du dichlorométhane, on lave avec de l'eau, sèche sur sulfate
5 de magnésium et évapore à sec. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane / méthanol (98 : 2). On obtient 2,8 g de produit.
Rendement = 76%

10

1.7. Acide 4-méthoxy-3-[(méthoxycarbonyl)amino]-2-oxo-6-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]-1,2-dihydropyridine-1-acétique

On met en solution 1,4 g (3,64 mmoles) de 4-méthoxy-3-
15 [(méthoxycarbonyl)amino]-2-oxo-6-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle dans 20 ml d'un mélange eau / tétrahydrofurane (1 : 1) et on ajoute en une seule fois 300 mg (7,14 mmoles) d'hydroxyde de lithium. Après une heure à température
20 ambiante, la réaction est terminée. On évapore le tétrahydrofurane et on additionne 100 ml de dichlorométhane et 10 ml d'eau. On agite fortement le tout et on traite avec de l'hydrogénosulfate de sodium jusqu'à pH=1. On extrait la phase aqueuse avec du dichlorométhane. On sèche
25 les phases organiques sur sulfate de magnésium et les évapore.

On obtient 1 g de produit sous forme de solide blanc.

Rendement = 74%

Point de fusion = 159°C

30

1.8. [1-[2-[(4-Cyanophényl)méthyl]amino]-2-oxoéthyl]-4-méthoxy-2-oxo-6-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]-1,2-dihydropyridin-3-yl]carbamate de méthyle

On met en solution 500 mg (1,35 mmoles) d'acide
35 4-méthoxy-3-[(méthoxycarbonyl)amino]-2-oxo-6-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]-1,2-dihydropyridine-1-acétique, 565 mg (1,49 mmoles) de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate et 250 mg (1,48 mmoles) de chlorhydrate [(4-cyanophényl)méthyl]

- ammonium dans 10 ml de diméthylformamide et on ajoute goutte à goutte 580 µl (4,1 mmoles) de diisopropyléthylamine. On laisse une nuit à température ambiante. On évapore le diméthylformamide et reprend le
- 5 résidu avec du dichlorométhane (50 ml). On lave deux fois avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, de l'eau et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium et évapore à sec.
- 10 On obtient 655 mg de produit.
Rendement = 100%

- 1.9. [1-[2-[[[4-(Aminothioxométhyl)phényl]méthyl]amino]-2-oxoéthyl]-4-méthoxy-2-oxo-6-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]-1,2-dihydropyridin-3-yl]carbamate de méthyle
- 15

- On met en solution 655 mg (1,35 mmoles) de [1-[2-[[[4-(4-cyanophényl)méthyl]amino]-2-oxoéthyl]-4-méthoxy-2-oxo-6-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]-1,2-dihydropyridin-3-yl]carbamate de méthyle dans 10 ml de pyridine et 1 ml (7,17 moles) de triéthylamine. On fait **barboter** pendant 30 minutes du sulfure d'hydrogène. Le milieu réactionnel est clos. On laisse sous agitation 48 heures. On verse le milieu réactionnel sur de l'eau, on
- 20 extrait avec de l'acétate d'éthyle et on lave avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche avec du sulfate de magnésium et on évapore à sec.
- 25 On obtient 650 mg de produit sous forme de poudre jaune odorante.

- 30 Rendement = 93%

- 1.10. Chlorohydrate de [1-[2-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]-2-oxoéthyl]-6-(hydroxyméthyl)-4-méthoxy-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl]carbamate de méthyle
- 35

On porte à reflux 16 ml d'une solution d'acétone contenant 650 mg de [1-[2-[[[4-(aminothioxométhyl)phényl]méthyl]amino]-2-oxoéthyl]-4-méthoxy-2-oxo-6-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]-1,2-dihydropyridin-3-yl]carbamate de méthyle

et 3,2 ml d'iodure de méthyle pendant 2 heures. On évapore sous vide. On reprend le brut dans 10 ml de méthanol et on ajoute 230 mg d'acétate d'ammonium (3 mmoles). On porte à reflux une nuit. On effectue une première purification
5 grossière sur phase inverse C₁₈. On purifie le résidu après évaporation par chromatographie en phase liquide inverse C₁₈ en éluant par un mélange acétonitrile : acide chlorhydrique 0,01N (10 : 90). On évapore les fractions contenant le produit, on les reprend à l'eau, on les lave
10 avec du dichlorométhane et on lyophilise la phase aqueuse. On obtient 220 mg de produit légèrement jaune .
Rendement = 38%
Point de fusion = 190-195 (décomposition)

15 Exemple 2 (composé n°12)

Chlorohydrate de *N*-[[4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényle]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide

20 2.1. 3-Amino-6-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle

On place 2,08 g (5 mmoles) de 6-méthyl-2-oxo-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-4-(phénylméthyl)-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle dans un mélange de
25 40 ml de tétrahydrofurane et de 40 ml de méthanol. On ajoute le catalyseur : 0,28 g de palladium sur charbon à 10%. On met l'ensemble sous atmosphère d'hydrogène sur un appareillage de Parr (pression de 42 psi, à température ambiante, pendant 6 heures). On filtre le milieu
30 réactionnel sur papier Whatmann GF/F et on évapore le milieu à sec. On reprend le brut dans 10 ml d'éthanol et on ajoute 200 ml de diéthyléther. Après trituration, on filtre le solide formé et on le sèche sous vide.
On obtient 1,37 g de produit.
35 Rendement = 96%

2.2. 6-Méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle

On place 0,51 g (1,78 mmoles) de 3-amino-6-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle dans 4 ml de pyridine. On ajoute à 0°C 0,7 g (3,56 mmoles) de chlorure de benzylesulfonyl. On laisse remonter à
5 température ambiante. L'agitation est maintenue pendant 4 heures. On évapore ensuite la pyridine sous vide. On reprend le brut réactionnel dans 100 ml de dichlorométhane et lave 2 fois avec 20 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 0,1 N. On sèche sur du sulfate de
10 magnésium, on filtre et on évapore. On purifie le brut par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane / méthanol (97 : 3). On obtient 0,65 g de produit.
Rendement = 83%

15

2.3. Acide 6-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-3-
[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-
1-acétique

On place 0,86 g (1,95 mmoles) de 6-méthyl-2-oxo-4-
20 (phénylméthyl)-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle dans 10 ml de tétrahydrofurane. On ajoute 3,9 ml (3,9 mmoles) d'hydroxyde de sodium 1N. On maintient l'agitation pendant une nuit. Le lendemain, on évapore le tétrahydrofurane. On dilue le brut
25 dans 100 ml d'eau et on extrait 3 fois avec 30 ml de dichlorométhane. On acidifie ensuite la phase aqueuse par addition de 10 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1 N. On extrait alors le milieu 2 fois avec 50 ml de dichlorométhane. La phase organique est trouble.
30 On la rend limpide par addition de 10 ml de tétrahydrofurane. On sèche sur du sulfate de magnésium, on filtre et on évapore sous vide le solvant. On obtient 0,83 g de produit.
Rendement = 100%

35

2.4. N-[[4-Cyanophényl)méthyl]-6-méthyl-2-oxo-4-
(phénylméthyl)-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-
dihydropyridine-1-acétamide

On place 91 mg (0,215 mmoles) d'acide 6-méthyl-2-oxo-4-

(phénylméthyl)-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétique dans 2 ml de dichlorométhane et 0,1 ml de diméthylformamide. On ajoute 53 mg (0,215 mmoles) de trifluoroacétate de [(4-cyanophényl)méthyl]ammonium. On
5 ajoute ensuite 31 mg (0,225 mmoles) d'hydroxybenzotriazole, 43 mg (0,225 mmoles) d'éthyldiisopropylcarbodiimide et 51 µl. (0,45 mmoles) de N-méthylmorpholine à 0°C. On laisse agiter une nuit à température ambiante. Le lendemain, on dilue le milieu dans 50 ml de dichlorométhane, on lave 2
10 fois avec 10 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N puis 1 fois 10 ml d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane /
15 méthanol (97:3).

On obtient 64 mg de produit.

Rendement = 55%

Point de fusion = 195°C

20 2.5. Chlorohydrate de N-[[4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide

On place 0,338 mg (0,625 moles) de N-[[4-cyanophényl)méthyl]-6-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide dans 10 ml
25 d'éthanol absolu. On ajoute 152 mg (2,19 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine puis 0,38 ml (2,19 mmoles) de diisopropyléthylamine. On chauffe à 90°C pendant une nuit.
30 On évapore à sec le milieu que l'on acidifie ensuite avec 10 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,5 N. On filtre le précipité obtenu. On rince le précipité à l'eau, avec 10 ml d'éthanol puis avec 20 ml de diéthyléther. On sèche sous vide une nuit sur pentaoxyde de
35 phosphore.

On obtient 0,32 g de produit.

Rendement = 84%

Point de fusion = 150 °C

Exemple 3 (composé n°14)

Chlorohydrate de *N*-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide

5

On place 119 mg (0,195 mmole) de chlorohydrate de *N*-[[4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide dans 20 ml d'un mélange
10 méthanol / acétone (3 : 1). On ajoute le catalyseur (50 mg de Nickel de Raney). On met sous atmosphère d'hydrogène sur un appareillage de Parr pendant 6 heures. On filtre le brut sur papier whatmann GF/F, puis on ajoute 5 ml d'une
15 solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N et on évapore le milieu à sec. On purifie le brut par chromatographie en phase liquide sur une colonne C₁₈ en éluant par un gradient d'acétonitrile de 0 à 100%, co-solvant: acide chlorhydrique pH=3.

On obtient 60 mg de produit.

20 Rendement = 52%

Point de fusion = 180°C

Exemple 4 (composé n°15)

Chlorhydrate de *N*-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-6-
25 méthyl-2-oxo-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide

4.1. (6-Méthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbamate de phénylméthyle

30 On place 18,4 g (0,12 mmoles) d'acide 2-hydroxy-6-méthylpyridine-3-carboxylique dans 240 ml de dioxanne. On ajoute 18,4 ml (0,134 mole) de triéthylamine puis 28,4 ml (0,131 mole) d'azoture de diphényle phosphoryle. On chauffe à reflux pendant 20 heures. On ajoute ensuite 18,4 ml
35 (0,134 mole) de triéthylamine et 13,6 ml (0,131 mole) d'alcool benzylique. On chauffe à nouveau pendant 24 heures au reflux. On évapore le milieu. On reprend le brut dans un mélange de 400 ml de dichlorométhane et de 400 ml de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On lave la

phase organique 2 fois avec 100 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N, 1 fois 100 ml d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis 1 fois 100 ml de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche
5 sur du sulfate de sodium. On obtient un solide marron après filtration et évaporation des solvants, on le chauffe au reflux dans 200 ml de méthanol. Après sonication, on laisse revenir à température ambiante.

On obtient 18,1 g de produit sous forme de poudre beige que
10 l'on filtre.

Rendement = 58%

Point de fusion = 179°C

4.2. 6-Méthyl-2-oxo-3-[[(phénylméthoxy) carbonyl]
15 amino]-1,2-dihydropyridine-3-acétate de
1,1-diméthyléthyle

On place 10,22 g (39,6 mmoles) de (6-méthyl-2-oxo-
1,2-dihydropyridin-3-yl)carbamate de phénylméthyle dans
75 ml de diméthylformamide anhydre. On ajoute 12,9 g
20 (39,6 mmoles) de carbonate de césium. A cette suspension,
on additionne alors lentement 5,85 ml (39,6 mmoles) de
tertbutylbromoacétate. On laisse agiter à température
ambiante pendant 3 jours. On évapore à sec le
diméthylformamide. On reprend le brut dans 300 ml d'acétate
25 d'éthyle et on rince 2 fois avec 40 ml de solution aqueuse
saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de
sodium. Après filtration et évaporation du solvant, on
purifie le brut obtenu par chromatographie sur colonne de
gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane /
30 acétate d'éthyle 9:1 puis 8:2.

On obtient 7,49 g de produit.

Rendement = 51%

4.3. 3-Amino-6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-acétate
35 de 1,1-diméthyléthyle

On place 7,49 g (20 mmoles) de 6-méthyl-2-oxo-3-
[[(phénylméthoxy) carbonyl] amino]-1,2-dihydropyridine-3-
acétate de 1,1-diméthyléthyle dans un mélange de 100 ml
d'éthanol, 50 ml d'eau, 100 ml de tétrahydrofurane. On

- ajoute 0,5 g d'hydroxyde de palladium. On hydrogène sur un appareillage de Parr sous faible pression d'hydrogène (pression de 15 psi pendant 4 heures). On filtre le milieu réactionnel sur papier whatmann GF/F puis on évapore à sec.
- 5 Le résidu brut est trituré ensuite dans du diéthyléther puis filtré. On évapore à sec le filtrat pour obtenir un second jet.
- On obtient 4,19 g de produit sous forme de poudre blanchâtre.
- 10 Rendement = 87%
- Point de fusion = 92°C

- 4.4. 6-Méthyl-2-oxo-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-3-acétate de 1,1-diméthyléthyle
- 15 On place 3,9 g (16,4 mmoles) de 3-amino-6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-acétate de 1,1-diméthyléthyle dans 30 ml de pyridine. On refroidit le milieu à 0°C par un bain de glace. On ajoute 3,6 g de chlorure de benzyle sulfonyle, puis on maintient l'agitation pendant 4 heures. On laisse
- 20 remonter la température à l'ambiante. On maintient l'agitation 2 heures de plus. On évapore la pyridine **sous vide**. On reprend le brut dans 300 ml de dichlorométhane, lave 2 fois avec 50 ml d'une solution à 10%
- 25 d'hydrogénosulfate de potassium puis avec 2 fois 50 ml de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur du sulfate de magnésium. On filtre, le produit reste un peu adsorbé au sulfate de magnésium, on ajoute un peu de méthanol (10 ml). On évapore le solvant sous vide. On
- 30 triture le résidu brut rouge foncé obtenu dans un mélange de diéthyléther / pentane. On filtre l'insoluble.
- On obtient 6,4 g de produit sous forme d'une poudre rose.
- Rendement = 100%
- Point de fusion = 179°C

- 35 4.5. Acide 6-méthyl-2-oxo-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-3-acétique
- On place 6,1 g (15,56 mmoles) du 6-méthyl-2-oxo-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-3-acétate de 1,1-diméthyléthyle dans 70 ml d'acétate

d'éthyle. On fait buller à 0°C pendant 1/4 d'heure le chlorure d'hydrogène gazeux. On laisse ensuite remonter la température jusqu'à température ambiante et on maintient l'agitation pendant une nuit. On obtient une suspension
5 rose clair. On ajoute 100 ml de diéthyléther. On triture le milieu réactionnel puis on filtre l'insoluble. On obtient 4,83 g de produit sous forme d'un solide rose pâle.

Rendement = 93%

10 Point de fusion = 118°C

4.6. [Imino[4-[[[6-méthyl-2-oxo-3-[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridin-1-yl]acétyl]amino]méthyl]phényl]méthyl]carbamate de phénylméthyle

15 On place 319 mg (1 mmole) de chlorhydrate de [[4-(aminoéthyl)phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle, synthétisé à l'exemple 14 et 336 mg (1 mmole) d'acide 6-méthyl-2-oxo-3-[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-3-acétique dans 20 ml
20 de dichlorométhane. On refroidit le milieu à 0°C. On ajoute 1,5 ml (3 mmoles) de diisopropyléthylamine, puis, en dernier 380 mg de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate. On laisse remonter la température jusqu'à température ambiante puis on
25 maintient l'agitation 8 heures. On ajoute ensuite 20 ml de dichlorométhane et 30 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N. Après agitation, il se forme un insoluble que l'on filtre et que l'on rince avec 30 ml de diéthyléther puis que l'on sèche sous vide.
30 On obtient 301 mg de produit sous forme d'une poudre blanche.

Rendement = 50%

Point de fusion = 146°C (décomposition)

35 4.7. Chlorhydrate de N-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-3-[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide

On place 0,3 g (0,527 mmoles) de [imino[4-[[[6-méthyl-2-oxo-3-[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridin-1-

yl]acétyl]amino]méthyl]phényl]méthyl]carbamate de
phénylméthyle dans 20 ml de méthanol et 20 ml de
tétrahydrofurane. On ajoute 1,2 ml d'une solution **aqueuse**
d'acide chlorhydrique 1 N puis 0,1 g de palladium sur
5 charbon à 10%. On hydrogène alors le milieu pendant 4
heures. On filtre le milieu sur papier whatmann GF/F puis
on évapore à sec. On purifie le brut sur phase inverse C₁₈
par chromatographie en phase liquide en éluant par un
gradient d'acétonitrile de 0 à 100%. (Co-solvant: acide
10 chlorhydrique N/1000).
On obtient 0,18 g de produit.
Rendement = 68%
Point de fusion = 150°C

15 Exemple 4 bis (composé n°46)

Chlorhydrate de N-[[4-(amino(hydroxyimino)méthyl]phényl]
méthyl]-6-méthyl-2-oxo-3-[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,
2-dihydropyridine-1-acétamide.

20 4bis.1 N-[[4-(cyanophenyl)méthyl]-6-méthyl-2-oxo-
3-[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-
dihydropyridine-1-acétamide.

A une solution de 624 mg (0,86 mmole) d'acide 6-
25 méthyl-2-oxo-3-[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-
dihydropyridine-1-acétique dans 20 ml de dichlorométhane,
on ajoute 430 mg (1,86 mmole) d'amine de 4-
(aminométhyl)benzonitrile puis 0,97 ml (5,52 mmole) de
diisopropyléthylamine. Le milieu est ensuite refroidi à 0°C
30 puis 0,7 g (1,86 mmole) de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-
1,1,1,3,3-tetraméthyluroniumhexafluorophosphate est
additionné. Après retour à la température ambiante,
l'agitation est maintenue 12 heures. Le milieu est ensuite
dilué par ajout de 100 ml de dichlorométhane, la phase
35 organique est lavée 2 fois avec 10 ml d'acide chlorhydrique
0,5 N puis par 10 ml d'une solution saturée de chlorure de
sodium. Elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée,
évaporée. Le brut obtenu est chromatographié sur silice en
éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol en

proportions 97/3.

On obtient 0,323 mg d'une poudre blanche.

- 4bis.2 Chlorhydrate de *N*-[[4-(amino(hydroxyimino)méthyl]phényl)méthyl]-6-méthyl-2-oxo-3-[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide.

- 0,323 mg (0,72 mmole) de *N*-[[4-(cyanophenyl)méthyl]-6-méthyl-2-oxo-3-[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide. sont mis en réaction avec 174 mg (2,51 mmole) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,43 ml (2,51 mmole) de triéthylamine dans 10 ml d'éthanol absolu. Le milieu est chauffé à 90°C pendant 12 heures. Le milieu est ensuite évaporé à sec puis acidifié avec 10 ml d'acide chlorhydrique 0,5 N. Le milieu réactionnel précipite massivement. L'insoluble est dissout dans un mélange eau-éthanol 1/1 puis purifié sur phase inverse C18 en effectuant un gradient de 0 à 100% d'acétonitrile avec pour co-éluant une solution d'acide chlorhydrique de pH=3. Les fractions pures sont évaporées et lyophilisées. On obtient 110 mg d'une poudre blanche.

Point de fusion = 156°C

- 25 Exemple 5 (composé n°21)

Chlorhydrate de *N*-[[4-(aminoiminométhyl)phényl)méthyl]-6-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-3-[(pyridin-2-ylsulfonyl)amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide

- 30 5.1. Chlorure de 2-pyridinesulfonyle
On place 5 g (45 mmoles) de pyridine-2-thiol dans 40 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le produit jaune au départ devient incolore. On refroidit le milieu à 0°C. On fait buller du chlore gazeux pendant 1 heure 45 min. Le milieu devient verdâtre. On fait alors passer ensuite un courant d'azote. On verse le milieu sur 100 ml d'eau glacée. On extrait ensuite le milieu au dichlorométhane (2 fois 200 ml). Puis, on lave les phases organiques avec 2 fois 30 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On

sèche sur du sulfate de sodium. On filtre et on évapore les solvants sous vide.

On obtient 6 g de produit sous forme d'une huile qui cristallise progressivement.

5 Rendement = 75%

5.2. 6-Méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-3-[(pyridin-2-ylsulfonyl)amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétate d'éthyle

10 On place 0,51 g (1,7 mmoles) de 3-amino-6-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-1,2-dihydropyridine-1-acétate d'éthyle dans 10 ml de pyridine. On refroidit le milieu à 0°C. On ajoute alors 0,45 g (2,55 mmoles) de chlorure de 2-pyridinesulfonyle dissout dans 2 ml de dichlorométhane. On
15 laisse agiter une nuit. On évapore la pyridine à sec. Le produit brut est dissout dans 100 ml de dichlorométhane, on le lave 2 fois avec 20 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Après séchage sur du sulfate de sodium, filtration, et évaporation des solvants on purifie le
20 produit brut par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane / méthanol (99:1).

On obtient 0,572 g de produit.

Rendement = 76%

25

5.3. Acide 6-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-3-[(pyridin-2-ylsulfonyl)amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétique

On place 0,572 g (1,3 mmoles) de 6-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-3-[(pyridin-2-ylsulfonyl)amino]-1,2-
30 dihydropyridine-1-acétate d'éthyle dans 20 ml de tétrahydrofurane. On ajoute à 0°C, 2,6 ml (2,6 mmoles) d'hydroxyde de sodium 1 N. Au bout de 2 heures, la réaction est terminée (contrôle CCM). On évapore le tétrahydrofurane puis on acidifie par addition de 10 ml d'une solution
35 d'acide chlorhydrique 1 N. On extrait 2 fois avec 50 ml de dichlorométhane. On sèche sur du sulfate de magnésium, on filtre et on évapore le solvant sous vide.

On obtient 0,54 g de produit.

Rendement = 100%

40

5.4. [Imino[4-[[[[6-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-3-
[(pyridin-2-ylsulfonyl)amino]-1,2-dihydropyridin-1-
yl]acétyl]amino]méthyl]phényl]méthyl]carbamate de
phénylméthyle

- 5 On place 0,5 g (1,2 mmoles) d'acide 6-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-3-[(pyridin-2-ylsulfonyl)amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétique dans 20 ml de dichlorométhane. On ajoute à 0°C 0,43 g (1,2 mmole) de chlorhydrate de [[4-(aminoéthyl)phényl]iminométhyl]carbamate de
- 10 phénylméthyle puis 0,8 ml (5,77 mmole) de la base diisopropyléthylamine. Toujours à 0°C, on ajoute alors 0,46 g (1,2 mmole) de l'agent de couplage 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate. On laisse ensuite remonter la
- 15 température jusqu'à température ambiante puis on maintient l'agitation une nuit. Le lendemain, on ajoute 200 ml de dichlorométhane, on lave la solution organique 2 fois avec 20 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,5 N, 2 fois avec 20 ml d'une solution aqueuse saturée en
- 20 hydrogénocarbonate de sodium, avec 1 fois 20 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium. On filtre et on évapore les solvants. On purifie le brut obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange
- 25 dichlorométhane / méthanol (98 : 2) puis (97 : 3). On obtient 0,6 g de produit.
Rendement = 77%

5.5. Chlorhydrate de N-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-3-(pyridin-2-ylsulfonyl)amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide

- On place 0,6 g (0,9 mmoles) de [imino[4-[[[[6-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-3-[(pyridin-2-ylsulfonyl)amino]-1,2-
- 35 dihydropyridin-1-yl]acétyl]amino]méthyl]phényl]méthyl]carbamate de phénylméthyle dans 30 ml de méthanol et 20 ml de tétrahydrofurane. On ajoute 2,7 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N et 0,2 g de palladium sur charbon à 10%. On hydrogène le milieu 4 heures à température

ambiante puis 8 heures à 40°C. On filtre le milieu sur papier whatmann GF/F puis on évapore à sec. On purifie le brut sur chromatographie en phase liquide sur phase inverse C₁₈ en éluant par un gradient d'acétonitrile de 0 à 100% (co-solvant : acide chlorhydrique N/100). On lyophilise ensuite le produit. On obtient 0,110 g de produit. Rendement = 22% Point de fusion = 169°C

10

Exemple 6 (composé n°22)

Chlorhydrate de N-[[4-aminoiminométhyl]phényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-3-[(phénylamino)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide

15

6.1. Phénylsulfamate de sodium

On place 27 g (0,3 mole) d'aniline dans 200 ml de chloroforme. On ajoute goutte à goutte 11,66 g (0,1 mole) d'acide chlorosulfonique en refroidissant à l'aide d'un bain de glace. Il se forme un précipité. On maintient l'agitation une nuit. Le lendemain, on filtre le milieu, on rince l'insoluble avec du chloroforme puis on met en solution dans 500 ml d'une solution d'eau contenant 15,9 g de carbonate de sodium, on extrait l'aniline libérée avec 2 fois 200 ml de diéthyléther. On évapore la phase aqueuse à sec. On reprend le brut dans 1 l d'éthanol puis on le filtre. On évapore le filtrat à sec puis on le recristallise dans l'éthanol à 97%. Les cristaux sont séchés une nuit sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 11,03 g de produit. Rendement = 56% Point de fusion supérieur à 260°C

20

6.2. Chlorure de phénylaminosulfonyl

On place 5 g (25,6 mmoles) de phénylsulfamate de sodium dans 80 ml de benzène. On ajoute 5,3 g (25,6 mmoles) de pentachlorure de phosphore puis on chauffe le milieu au reflux pendant 24 heures. Le milieu devient rouge-orange. On filtre le milieu réactionnel, après retour à température

25

30

ambiante puis on évapore à sec le solvant.

On obtient 4 g de produit sous forme d'huile que l'on engage telle quelle dans l'étape suivante.

Rendement = 81 %

5

6.3. 6-Méthyl-2-oxo-3-[[(phénylamino) sulfonyl] amino]-
1,2-dihydropyridine-3-acétate de 1,1-diméthyléthyle

On place 0,5 g (2,1 mmoles) de 3-amino-6-méthyl-2-oxo-
1,2-dihydropyridine-3-acétate de 1,1-diméthyléthyle et
10 1,2 g (6,3 mmoles) de chlorure de phénylaminosulfonyle dans
un réacteur monocol. On ajoute alors la pyridine. La
réaction est exothermique. On laisse agiter 72 heures à
température ambiante. On évapore la pyridine. On reprend le
brut dans du dichlorométhane et on le lave avec une
15 solution d'acide chlorhydrique 0,5 N puis avec une solution
aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur du
sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on purifie
par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant
par un mélange dichlorométhane / méthanol (98:2).
20 On obtient 0,38g de produit sous forme d'un solide marron.
Rendement = 46%
Point de fusion = 158°C

6.4. Acide 6-méthyl-2-oxo-3-[[(phénylamino) sulfonyl]
25 amino]-1,2-dihydropyridine-3-acétique
On place 0,383 g (0,974 mmoles) de 6-méthyl-2-oxo-3-
[[(phénylamino) sulfonyl] amino]-1,2-dihydropyridine-3-
acétate de 1,1-diméthyléthyle dans 10 ml de toluène et 5 ml
de dichlorométhane. A 0°C, on fait barboter de l'acide
30 chlorhydrique gazeux. On laisse ensuite remonter la
température jusqu'à température ambiante. Au bout de 4
heures, après avoir fait passer un courant d'azote, on
évapore le milieu réactionnel à sec.
On obtient 0,33 g de produit que l'on engage tel quel dans
35 l'étape suivante.
Rendement = 100%

6.5. [Imino[4-[[[6-méthyl-2-oxo-3-[[(phénylamino)
sulfonyl] amino]-1,2-dihydropyridin-1-yl] acétyl] amin

o]méthyl]phényl]méthyl]carbamate de phénylméthyle
On place 0,33 g (0,974 mmoles) d'acide 6-méthyl-2-oxo-3-
[[(phénylamino)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-3-
acétique dans 5 ml de dichlorométhane. On ajoute 0,34 g
5 (0,974 mmoles) de chlorhydrate de [[4-(aminoéthyl)phényl]
iminométhyl]carbamate de phénylméthyle. On refroidit le
milieu à 0°C. On ajoute 0,5 ml (2,9 mmoles) de
diisopropyléthylamine, puis, en dernier, 0,37 g
(0,976 mmoles) de l'agent de couplage 2-(1H-benzotriazole-
10 1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate. On
laisse remonter la température à température ambiante et on
maintient l'agitation une nuit. Le lendemain, on dissout le
brut avec 50 ml de dichlorométhane, puis, on le lave 2 fois
avec 10 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,5 N, puis
15 1 fois avec 10 ml d'une solution aqueuse saturée en
hydrogénocarbonate de sodium, et, finalement, 1 fois avec
10 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium.
On sèche sur sulfate de magnésium. On purifie par
chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par
20 un mélange dichlorométhane : méthanol (98 : 2) puis
(97 : 3).

On obtient 0,258 g de produit.

Rendement = 44 %

Point de fusion = 98°C (décomposition)

25

6.6. Chlorhydrate de N-[[4-aminoiminométhyl]phényl]
méthyl]-6-méthyl-2-oxo-3-[[(phénylamino)sulfonyl]
amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide

On place 0,258 g (0,428 mmoles) de [imino[4-[[[6-méthyl-2-
30 oxo-3-[[(phénylamino)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridin-1-
yl]acétyl]amino]méthyl]phényl]méthyl]carbamate de
phénylméthyle dans 10 ml de tétrahydrofurane et 10 ml de
méthanol. On ajoute 70 mg (0,9 mmoles) de palladium sur
charbon à 10% puis on hydrogène 6 heures sous pression
35 d'hydrogène (pression de 50 psi). On filtre le milieu sur
papier whatmann GF/F. On évapore le filtrat à sec puis on
le purifie par chromatographie liquide sur phase inverse
C₁₈ (quantité injectée: 198 mg) en éluant par un gradient
d'acétonitrile de 0 à 100 % (co-solvant : acide

chlorhydrique N-100).

On obtient 0,07 g de produit.

Rendement = 33%

Point de fusion = 165°C

5

Exemple 7 (composé n°23)

Chlorhydrate de *N*-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-4-(2-phényléthyl)-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide

10

7.1. 6-Méthyl-3-nitro-2-oxo-4-(2-phényléthyl)-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle

On active 1,17 g (18 mmoles) de zinc préalablement avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique puis on le lave à l'eau, au toluène et au diéthyléther puis on le sèche. On met le zinc en suspension dans 1 ml de tétrahydrofurane. On ajoute 0,1 ml de dibromure de méthane. On chauffe le milieu au pistolet brièvement jusqu'à ébullition. Après refroidissement, on ajoute 0,1 µl de chlorure de triméthylsilyle. On obtient une ébullition intense. On ajoute, après la fin de l'ébullition, quelques gouttes des 3,48 g (15 mmoles) d'iodure de 2-phényléthyle pur, puis on dilue le reste dans 3 ml de tétrahydrofurane. On agite à température ambiante pendant 5 heures. On chauffe le milieu pendant 30 minutes puis on agite pendant encore 5 heures. On solubilise 1,34 g (15 mmoles) de cyanure de cuivre et 1,27 g (30 mmoles) de chlorure de lithium dans 30 ml de tétrahydrofurane. On refroidit le milieu dans un bain de glace. On prélève le dérivé organo zincique préparé précédemment au moyen d'une seringue puis on l'additionne goutte à goutte. Après 5 minutes d'agitation à 0°C, on refroidit le milieu dans un bain de carboglace/dichlorométhane. On ajoute alors 3,74 g (10 mmoles) de 6-méthyl-3-nitro-2-oxo-4-[[(trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle diluée dans 30 ml de tétrahydrofurane puis on laisse remonter à température ambiante. On agite pendant 3 heures. On hydrolyse le milieu avec une solution d'acide chlorhydrique 1 N, on évapore le tétrahydrofurane,

on filtre les sels de cuivre, et on extrait le filtrat au dichlorométhane. On lave les phases organiques avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On purifie le produit par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane / méthanol (98:2). On obtient 2,4 g de produit.

Rendement = 73%

Point de fusion = 118°C

10 7.2. 3-Amino-6-méthyl-2-oxo-4-(2-phényléthyl)-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle

On dissout 1,1 g (3,3 mmoles) de 6-méthyl-3-nitro-2-oxo-4-(2-phényléthyl)-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle dans 50 ml d'acétate d'éthyle, on dégaze le milieu avec de l'azote et on ajoute le palladium sur charbon à 10 %. On place dans l'appareil de Parr, la fiole sous une pression de 50 psi d'hydrogène pendant 4 heures. On filtre alors le palladium et on évapore le solvant à sec. On recristallise le produit dans l'éthanol.

20 On obtient 0,8 g de produit.

Rendement = 80%

Point de fusion = 90°C

25 7.3. 6-Méthyl-2-oxo-4-(2-phényléthyl)-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle

On solubilise 0,8 g (2,6 mmoles) de 3-amino-6-méthyl-2-oxo-4-(2-phényléthyl)-1,2-dihydropyridine-1-acétate de méthyle dans 5 ml de pyridine. On ajoute 1 g (5,3 mmoles) de chlorure de benzylesulfonyl et on agite le milieu pendant 2 heures. On évapore alors la pyridine. On acidifie avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N et on extrait au dichlorométhane deux fois. On lave avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On purifie le produit par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane / méthanol (98:2).

On obtient 0,95 g de produit.

Rendement = 80%

Point de fusion = 178 °C

7.4. Acide 6-méthyl-2-oxo-4-(2-phényléthyl)-3-
[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridin
e-1-acétique

5 On solubilise 0,95 g (2 mmoles) de 6-méthyl-2-oxo-4-(2-
phényléthyl)-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-
dihydropyridine-1-acétate de méthyle dans 10 ml de
tétrahydrofurane. On ajoute alors 4 ml (4 mmoles) de soude
1N et on agite le milieu à température ambiante pendant 3
10 heures. On évapore le tétrahydrofurane sous vide, on
acidifie le milieu avec une solution d'acide chlorhydrique
1 N puis on extrait au dichlorométhane, et on triture au
diéthyléther.

On obtient 0,9 g de produit.

15 Rendement = 98%

Point de fusion = 78°C (décomposition)

7.5. [Imino[4-[[[[6-méthyl-2-oxo-4-(2-phényléthyl)-3-
[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridin-
20 1-yl]acétyl]amino]méthyl]phényl]méthyl]carbamate de
phénylméthyle

On place 0,44 g (1 mmole) d'acide 6-méthyl-2-oxo-4-(2-
phényléthyl)-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-
dihydropyridine-1-acétique et 0,319g (1 mmole) de
25 chlorhydrate de [[4-(aminoéthyl)phényl]iminométhyl]
carbamate de phénylméthyle dans 20 ml de dichlorométhane.
On refroidit le milieu à 0°C. On ajoute alors 0,5 ml
(3 mmol) de diisopropyléthylamine puis 0,379 g (1 mmole) de
l'agent de couplage 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-
30 tétraméthyluronium hexafluorophosphate. On laisse ensuite
remonter la température jusqu'à température ambiante. On
maintient l'agitation 12 heures. On dilue le milieu dans
100 ml de dichlorométhane puis on le lave 3 fois avec 20 ml
d'acide chlorhydrique 1 N, 2 fois avec 20 ml d'une solution
35 saturée en hydrogénocarbonate de sodium et 1 fois avec 20
ml d'une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche
sur du sulfate de magnésium, on filtre et on évapore le
solvant sous vide. On purifie le brut par chromatographie
sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de

dichlorométhane / méthanol (99 : 1).

On obtient 0,319 g de produit.

Rendement = 45%

Point de fusion = 140°C (décomposition)

5

7.6. Chlorhydrate de N-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-4-(2-phényléthyl)-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide

- 10 On solubilise 0,319 g (0,45 mmole) de [imino[4-[[[6-méthyl-2-oxo-4-(2-phényléthyl)-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridin-1-yl]acétyl]amino]méthyl]phényl]méthyl]carbamate de phénylméthyle solubilisé dans un mélange tétrahydrofurane / méthanol (15 : 15). On ajoute
- 15 0,90 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N, on dégaze à l'azote, puis on ajoute 0,17 g de palladium sur charbon à 5% et on place dans un appareil de Parr sous 50 psi pendant 2 heures. On filtre alors le palladium, on sèche les solvants sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore
- 20 le solvant sous vide. On purifie le produit par chromatographie liquide sur phase inverse C₁₈ en éluant par un gradient d'acétonitrile 0 à 100 % (co-solvant HCl pH = 3).

On obtient 102 mg de produit.

25 Rendement = 37%

Point de fusion = 225°C.

Exemple 8 1-(Triphénylméthyl)-1H-imidazole-4-propanamine

- 30 8.1. Acide 3-(1H-imidazol-4-yl)propanoïque
- On hydrogène à l'appareil de Parr pendant 3 heures à 40°C 25 g d'acide 3-(1H-imidazol-4-yl)prop-2-énoïque dans 250 ml d'acide acétique sur 2,5 g de palladium sur charbon à 10%.
- On filtre le catalyseur et on évapore le milieu réactionnel
- 35 à sec. On lave le résidu avec de l'éthanol et on le sèche sous vide. On obtient 25 g de produit.
- Rendement = 100%
- Point de fusion = 214°C

8.2. 1H-Imidazole-4-propanamide

A une suspension de 25 g (0,18 mole) d'acide 3-(1H-imidazol-4-yl)propanoïque dans 60 ml de tétrahydrofurane, on ajoute en une fois 35 g (0,216 mole) de 1-1'-carbonyl-diimidazole. On chauffe à 60°C jusqu'à dissolution de l'acide. Au bain de glace, on fait ensuite barboter un courant d'ammoniac (8 g). On agite encore pendant 30 minutes. On essore le précipité et on le sèche sous vide. On obtient 19 g de produit.

10 Rendement = 77%

Point de fusion = 133°C

8.3. 1-(Triphénylméthyl)-1H-imidazole-4-propanamide

On place sous agitation dans 200 ml de diméthylformamide 19 g (0,198 mole) de 1H-imidazole-4-propanamide et 19,05 ml de triéthylamine. On ajoute goutte à goutte en 30 minutes 39,15 g (0,198 mole) de chlorure de triphénylméthyle dans 250 ml de diméthylformamide. On agite 16 heures à température ambiante. On verse le milieu réactionnel sur de l'eau, on l'essore et lave à l'eau en abondance et au diéthyléther, puis, on sèche à froid.

20 On obtient 45,6 g de produit que l'on engage tel quel dans la prochaine étape.

Rendement = 87%

25

8.4. 1-(Triphénylméthyl)-1H-imidazole-4-propanamine

Sous argon, on place 1,85 g (0,048 mole) d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre et on ajoute par petites portions 6,6 g (0,0173 mole) de 1-(triphénylméthyl)-1H-imidazole-4-propanamide. On porte au reflux pendant 36 heures. On refroidit et on ajoute au bain de glace 5 ml d'eau goutte à goutte puis 2,5 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 10 N. On agite 5 minutes et essore le précipité. On évapore le filtrat. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane / méthanol / ammoniac 28% (80 : 20 : 1). On obtient 2,5 g de produit pur.

Rendement = 39 %

Point de fusion = 85°C

Exemple 9 4-(2-Aminoéthyl)benzonitrile

- 5 9.1. 3-(4-Cyanophényl)prop-2-énoate de méthyle
On lave 4,4 g (110 mmoles) d'hydruure de sodium sous argon
par 2 fois 60 ml de pentane. On ajoute 400 ml de
tétrahydrofurane, puis, goutte à goutte, à 0°C, 17,8 ml
(110 mmoles) de triméthylphosphonoacétate dans 100 ml de
10 tétrahydrofurane. Le dégagement gazeux est important et il
y a formation d'un précipité. On agite ensuite 30 minutes à
température ambiante. Alors, on ajoute, à 0°C, 13,11 g
(100 mmoles) de 4-cyanobenzaldéhyde en solution dans 130 ml
de tétrahydrofurane. On agite à température ambiante 18
15 heures. Le milieu reste hétérogène. On ajoute 5 ml d'une
solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On évapore
le tétrahydrofurane. On reprend par de l'acétate d'éthyle,
on lave avec de l'eau, une solution aqueuse saturée en
chlorure de sodium, on sèche sur du sulfate de sodium et on
20 évapore à sec.
On obtient 19,83 g de produit sous forme d'une poudre
incolore.
Rendement = 94 %

- 25 9.2. 4-Cyanobenzènepropanoate de méthyle
On dissout à chaud 10 g (53,42 mmoles) de
3-(4-cyanophényl)prop-2-énoate de méthyle dans 140 ml de
toluène. On refroidit à température ambiante et on ajoute
2 g du mélange palladium/sulfate de barium à 5%. On
30 hydrogène pendant 16 heures sous 15 psi. On filtre le
catalyseur sur célite, on rince avec du dichlorométhane et
on évapore à sec les solvants.
On obtient 10,30 g de produit.
Rendement = 100%

35

- 9.3. Acide 4-cyanobenzènepropanoïque
On place 4,49 g (107 mmoles) d'hydroxyde de lithium et
10,3 g (53,5 mmoles) de 4-cyanobenzènepropanoate de méthyle
dans 107 ml d'un mélange d'eau et de dioxanne 1/1. On agite

pendant 2 heures à température ambiante. On évapore les solvants. On refroidit par un bain de glace et on ajoute 10 ml d'acide chlorhydrique concentré. On sèche le précipité obtenu et on rince avec de l'eau. On reprend dans du dichlorométhane (précipité très peu soluble), on sèche sur du sulfate de sodium et évapore à sec les solvants. On obtient 7,74 g de produit.
Rendement = 83%

10 9.4. 4-(2-Aminoéthyl)benzonitrile

On dissout 7,73 g (44,13 mmoles) d'acide 4-cyanobenzènepropanoïque dans 16,2 ml (116,2 mmoles) de triéthylamine et dans 116 ml de tétrahydrofurane. On additionne 15,99 g (58,1 mmoles) d'azoture de diphenyle phosphorylazide et on chauffe à 50°C pendant 1 heure. On évapore à sec. On reprend le résidu dans du dichlorométhane et on lave avec de l'eau. On sèche la solution organique et on évapore à sec. On redissout dans 200 ml de toluène et on chauffe à reflux 30 minutes. On évapore le toluène. On reprend dans 200 ml de dioxanne et dans 200 ml d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe à reflux pendant 3 heures puis on évapore les solvants. On reprend le résidu dans 45 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N et on lave avec du dichlorométhane. On alcalinise la phase aqueuse par une solution d'hydroxyde de sodium concentrée, on extrait par du dichlorométhane, on lave avec de l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane / méthanol / ammoniaque (90 : 10 : 1).
On obtient 0,42 g de produit.
Rendement = 6,6%

Exemple 10 1H-Benzimidazole-5-méthanamine

35

10.1. 5-(Hydroxyméthyl)-1H-benzimidazole

On place 3,14 g (19,38 mmoles) d'acide 1H-benzimidazole-5-carboxylique dans 80 ml de tétrahydrofurane (produit en suspension). On refroidit le

milieu à -78°C. On ajoute 1,47 g (38 mmoles) d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium. On laisse ensuite remonter la température jusqu'à température ambiante. On met la réaction sous agitation pendant 48 heures. On hydrolyse le milieu goutte à goutte à 0°C par addition de 1,5 ml d'eau, 1,5 ml d'une solution de soude 1 N puis 4,5 ml d'eau. On laisse ensuite agiter 1 heure à température ambiante. On ajoute du sulfate de magnésium et 400 ml de méthanol. Après trituration, on filtre le milieu. On purifie le brut par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle / méthanol (9:1). On obtient 1,8 g de produit sous forme de poudre beige. Rendement = 63% Point de fusion = 132°C

15

10.2. 5-(Azidométhyl)-1H-benzimidazole

On place 0,41 g (2,77 mmoles) de 5-(hydroxyméthyl)-1H-benzimidazole dans 20 ml de tétrahydrofurane. On refroidit le milieu à 0°C. On ajoute 0,45 ml (3,24 mmoles) de triéthylamine puis 0,7 ml (3,24 mmoles) d'azoture de diphénylphosphoryle. On agite le milieu 3 jours à température ambiante. On évapore le milieu à sec puis on le purifie par chromatographie sur colonne en gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane : méthanol (90 : 10). On obtient 0,17 g de produit. Rendement = 35%

10.3. 1H-benzimidazole-5-méthanamine

On place 1 g (2,94 mmoles) de triphénylphosphine supportée sur polymère (Aldrich) dans 10 ml de diméthylformamide sous azote. On laisse agiter 1/2 heure pour que la résine gonfle. On ajoute 0,17 g (0,98 mmoles) de 5-(azidométhyl)-1H-benzimidazole dissout dans 1 ml de diméthylformamide. On laisse agiter 6 heures. On observe un lent dégagement d'azote. On ajoute ensuite, lorsque le dégagement gazeux est stoppé, 5 ml d'une solution ammoniacale à environ 30%. On maintient ensuite l'agitation une nuit. Le lendemain, on filtre le milieu réactionnel puis l'évapore à sec, après l'ajout de 20 ml d'éthanol pour

évaporer l'eau par distillation azéotropique.

On obtient 0,29 g de produit.

Rendement = 100%

5 Exemple 11 1H-Indole-3-méthanamine

11.1. 3-Cyano-indole

On place 2,9 g (20 mmoles) de 1H-indole-3-carboxaldéhyde, 15 g de phosphate d'ammonium dibasique, 60 ml de 1-nitropropane et 20 ml d'acide acétique dans un monocol de 250 ml. On chauffe au reflux pendant une nuit. Le lendemain, le milieu, au départ, soluble et jaune, est devenu rougeâtre et un insoluble s'est formé. On évapore le milieu à sec puis on ajoute 200 ml d'eau, le milieu précipite. Après trituration, on filtre le brut. On triture ensuite l'insoluble dans un mélange diéther / pentane. On filtre le milieu réactionnel. On obtient un solide marron que l'on sèche une nuit sur pentaoxyde de phosphore à 50°C.

20 On obtient 2,42 g de produit.

Rendement = 85%

Point de fusion = 178°C

11.2. 1H-Indole-3-méthanamine

25 On place 0,57 g (4 mmoles) de 3-cyano-indole dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute, à 0°C, par petites portions, 0,3 g d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium. On rajoute 2 fois 0,3 g d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium puis on chauffe progressivement à 60°C. On laisse ensuite agiter une nuit à température ambiante. A 0°C, on ajoute goutte à goutte, 1 ml d'eau puis 1 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 1 N puis 3 ml d'eau. On laisse agiter 1 heure, on ajoute ensuite du sulfate de magnésium et on filtre le brut sur célite. On évapore le milieu à sec puis on le reprend dans un minimum de dichlorométhane et on ajoute du diéther. Après trituration, on filtre le solide formé. On récupère 63 mg de produit blanc. On évapore à sec le filtrat qui est de 260 mg.

On obtient 0,32 g de produit à odeur nauséabonde et instable.

Rendement = 55%

5 Exemple 12

Trifluoroacétate de [[[4-(aminométhyl)phényl]amino] [(phénylméthoxy)carbonyl]amino]méthylène]carbamate de phénylméthyle

10 12.1. [(4-Nitrophényl)méthyl][(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amine

On dissout 25 g (132,5 mmoles) de [(4-nitrophényl)méthyl] amine dans 330 ml de dichlorométhane en présence de 23,1 ml (132,5 mmoles) de diisopropyléthylamine. On obtient une
15 suspension. On ajoute 28,93 g (132,5 mmoles) de dicarbonate de bis(1,1-diméthyléthyle) solide ; il se forme un léger dégagement gazeux. On agite 48 heures à température ambiante, le milieu devient homogène. On évapore sous vide le milieu réactionnel. On reprend par de l'acétate
20 d'éthyle, on lave avec une solution d'acide citrique 1 M, avec de l'eau, avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, avec de l'eau et avec une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec le solvant.
25 On obtient 33,01 g de produit.
Rendement = 99 %

12.2. [(4-nitro)méthyl][[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amine

30 On place 33,01 g (131 mmoles) de [(4-nitrophényl)méthyl] [(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amine en solution dans 660 ml de méthanol à 0°C. On ajoute 77,85 g (327,5 mmoles) de chlorure de nickel hexahydraté : on obtient une solution verte. On ajoute 24,78 g (655 mmoles) de borohydrure de
35 sodium par fractions, en 30 minutes. On obtient un milieu noir avec un dégagement important et exothermique. On agite 15 minutes après la fin de l'addition de borohydrure de sodium. On évapore le méthanol. On reprend le résidu par 300 ml d'ammoniaque concentrée et 400 ml de

dichlorométhane. Il y a formation d'un important précipité bleu et d'un liquide huileux noir. On filtre sur fritté et rince par du dichlorométhane. On lave avec du dichlorométhane, avec de l'eau puis avec une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec. On obtient un produit noir. On le filtre sur une courte colonne de silice en éluant par du dichlorométhane.

On obtient 30,01 g de produit cristallin jaune.

10 Rendement = 100 %

12.3. [[[4-[[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]méthyl]phényl]amino][[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]méthylène]carbamate de phénylméthyle

15 Dans un ballon de 100 ml, on dissout 2,65 g (11,92 mmoles) [(4-aminophényl)méthyl][(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amine dans 27 ml de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute 4,70 g (13,11 mmoles) de *N,N'*-dibenzyloxycarbonyl-S-Méthylisothiourée. On agite 48 heures à température ambiante. Il se forme un précipité jaune dans le milieu réactionnel. On évapore sous vide. On reprend le résidu dans du chloroforme, on ajoute environ 10 g de silice et on évapore à nouveau à sec. On dépose la poudre jaune obtenue sur une colonne de silice. On purifie par chromatographie

20 sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle / hexane (5 : 95).

On obtient 5,45 g de produit.

Rendement = 86 %

30 12.4. Trifluoroacétate de [[[4-(aminométhyl)phényl]amino][[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]méthylène]carbamate de phénylméthyle

On met en suspension 5,40 g (10,14 mmoles) [[[4-[[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]méthyl]phényl]amino][[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]méthylène]carbamate de phénylméthyle dans du dichlorométhane. On additionne goutte à goutte 3,9 ml (50,5 mmoles) d'acide trifluoroacétique. On observe un dégagement gazeux lent. On agite à température ambiante. On évapore sous vide. On

35

additionne du diéthyléther, on décante le diéthyléther et observe la formation d'un précipité. On filtre le précipité obtenu dans cette phase organique.

On obtient 4,88 g de produit sous forme d'une poudre

5 blanche.

Rendement = 88 %

Point de fusion = 128°C

Exemple 13

10 Chlorhydrate de [[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl]
carbamate de phénylméthyle

13.1. [(4-Cyanophényl)méthyl][(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]
carbamate de 1,1-diméthyléthyle

15 A une suspension d'hydruure de sodium à 60% (9,2 g,
0,23 mole) dans 300 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 41 g
(0,21 moles) de 4-[bromométhyl benzonitrile]. On ajoute
goutte à goutte une solution de bis (tertbutyloxycarbonyle
amine) (50 g, 0,23 mole) dans 100 ml de tétrahydrofurane.

20 On laisse agiter la nuit à 20°C. On dilue avec 1 l de
diéthylether et on lave 2 fois avec 500 ml d'eau. On sèche
sur du sulfate de magnésium et on évapore.

On obtient 75 g de produit sous forme de solide utilisé
sans purification dans l'étape suivante.

25 Rendement = 98 %

Point de fusion = 130°C.

13.2. [(4-cyanophényl)méthyl]carbamate de
1,1-diméthyléthyle

30 Dans un ballon de 2 l on introduit 60,96 g (0,183 mole) de
[(4-cyanophényl)méthyl][(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]
carbamate de 1,1-diméthyléthyle en solution dans 320 ml de
tétrahydrofurane. Puis, à l'aide d'une ampoule à brome, on
additionne 7,34 g d'hydroxyde de sodium en solution dans
35 650 ml de méthanol (à température ambiante). On agite le
mélange réactionnel à cette température pendant la nuit. On
concentre de moitié le mélange réactionnel. On rajoute de
l'eau et observe la formation d'un précipité que l'on met à
sécher après filtration dans une étuve avec du pentaoxyde

de phosphore.

On obtient 40 g de produit.

Rendement = 94%

Point de fusion = 120°C

5

13.3. Acétate de [[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]
carbamate de 1,1-diméthyléthyle

On porte au reflux une solution de 30 g (0,13 mole) de
[(4-cyanophényl)méthyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle,
10 13,5 g (0,19 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine et de
28 ml (0,2 mole) de triéthylamine pendant 24 heures. On
ajoute à nouveau 0,5 éq. de chlorhydrate d'hydroxylamine et
0,5 éq. de triéthylamine. On laisse au reflux 16 heures
supplémentaires. On laisse finalement agiter 3 jours à
15 20°C. On évapore le milieu réactionnel. On reprend avec de
l'eau, on filtre le précipité qui est lavé à l'eau puis
avec 2 fois avec 20 ml de diéthyléther. On sèche ce
précipité à l'étuve. On hydrogène à 40 psi et 40°C pendant
5 heures en présence de Nickel de Raney dans un mélange
20 méthanol / acide acétique 9:1. On filtre, on évapore le
solvant et co-évapore plusieurs fois avec du toluène.
On obtient 25,1 g de produit sous forme d'une poudre
blanche.

Rendement = 63%

25 Point de fusion = 190°C

13.4. [[4-[[[(1,1-Diméthyléthoxy)carbonyl]amino]méthyl]
phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle

On met en solution 20 g (67,4 moles) d'acétate de
30 [[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]carbamate de
1,1-diméthyléthyle dans 500 ml d'un mélange d'eau et de
tétrahydrofurane (1 : 1). On ajoute 15,7 g (148 mmoles) de
carbonate de sodium et on refroidit dans la glace. On
ajoute goutte à goutte 11 ml (78 mmoles) de chlorure de
35 benzyloxycarbonyle et on laisse agiter 4 heures à 20°C. On
décante, on extrait à l'acétate d'éthyle. On lave les
phases organiques avec une solution aqueuse saturée en
chlorure de sodium et on les sèche sur sulfate de sodium.
On évapore et on triture le solide blanc obtenu au
40 cyclohexane et on filtre. On lave une dernière fois au

cyclohexane puis au pentane et on sèche sous vide. On obtient 22 g de produit sous forme de poudre blanche. On reprend dans 100 ml de diéthyléther, on triture et on filtre.

5 On obtient 19,04 g de produit.

Rendement = 77%

Point de fusion = 114°C

10 13.5. Chlorhydrate de [[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl] carbamate de phénylméthyle

On fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux dans une suspension de 19,4 g (49,7 mmol) [[4-[[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl] carbamate de phénylméthyle dans 300 ml de dichlorométhane pendant 10 minutes à 20°C. Le produit passe en solution puis un précipité apparaît. On laisse agiter 3 heures. On fait barboter l'acide chlorhydrique encore pendant 10 minutes à 20°C et on laisse agiter 2 heures. On évapore le solvant sous vide.

20 On obtient 16,7 g de produit.

Rendement = 95%

Point de fusion = 228°C (décomposition)

Exemple 14

25 Préparation du chlorure de 3-méthoxybenzylesulfonyle

3,5 ml (25,69 mmol) de chlorure de 3-méthoxybenzyle sont dilués par 15 ml de diméthylformamide. A 0°C, 3,2 g (28,29 mmol) de thioacétate de potassium sont ajoutés. Après 12 heures à température ambiante, le milieu est extrait avec 200 ml de diéthyléther et lavé 3 fois avec 200 ml d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, puis filtrée et évaporée. Le brut obtenu est ensuite dilué dans 25 ml d'acide acétique et 1,4 ml (77,07 mmol) d'eau. A 0°C, 6,2 ml (77,07 mmol) de chlorure de sulfuryle sont additionnés puis après 12 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est évaporé à sec, repris dans 200 ml de dichlorométhane puis lavé avec 50 ml d'acide chlorhydrique 0,2 N, séché sur sulfate de sodium, filtré et

évaporé.

On obtient 5,55 g d'une huile marron.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et
5 les propriétés physiques de quelques composés selon
l'invention.

Notes : dans la colonne "Point de fusion"

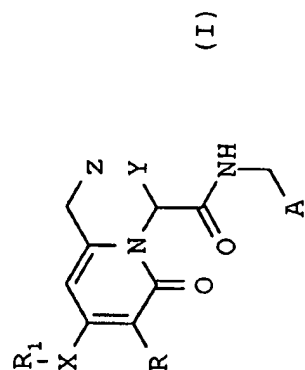
(déc.) correspond à une fusion avec décomposition

10

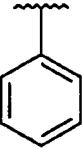
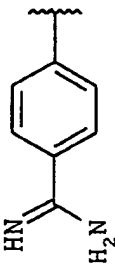
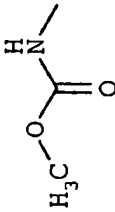
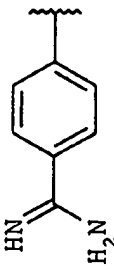
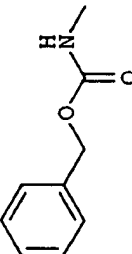
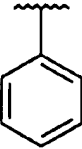
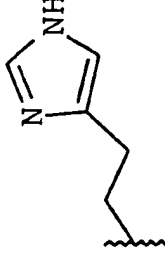
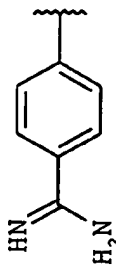
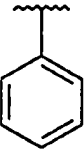
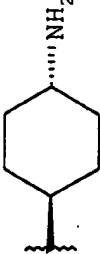
L'acide utilisé pour former le sel correspondant est
indiqué entre parenthèses

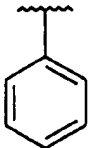
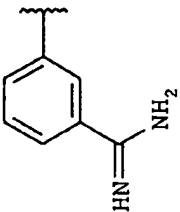
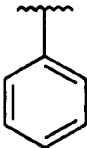
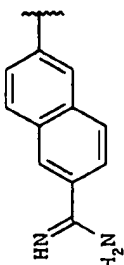
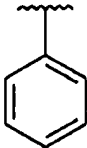
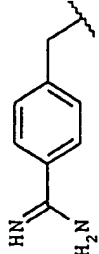
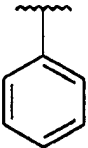
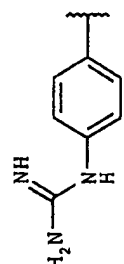
15

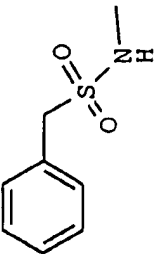
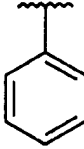
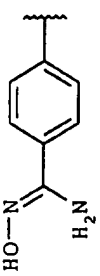
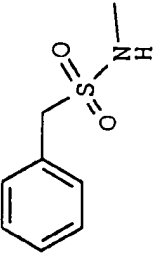
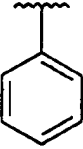
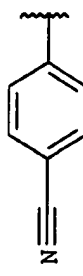
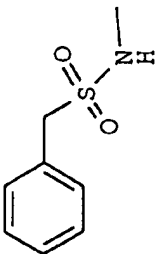
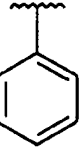
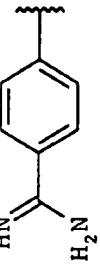
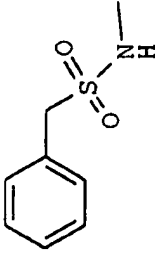
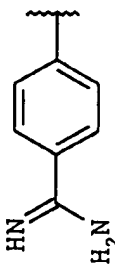
Tableau

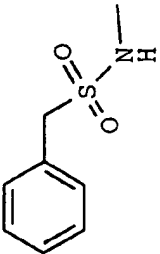
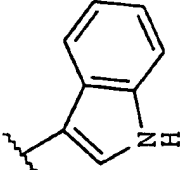
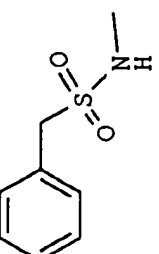
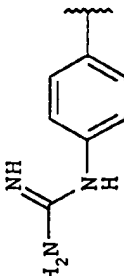
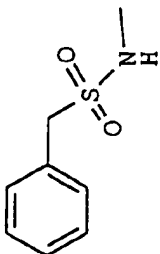
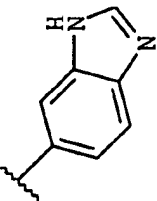
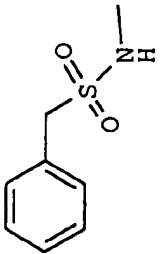
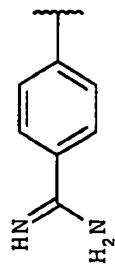


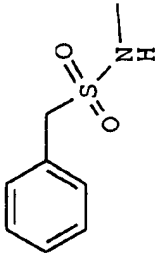
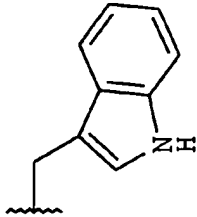
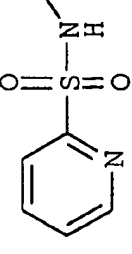
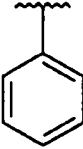
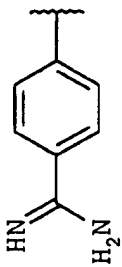
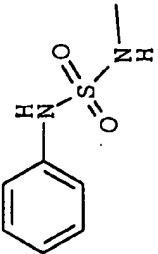
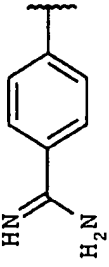
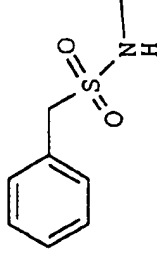
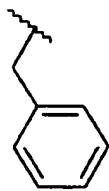
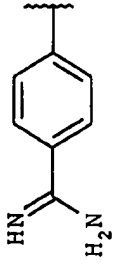
N°	R	R ₁	A	X	Y	Z	Point de fusion (°C)
1	-NH ₂			-CH ₂ -	H	H	180 (déc.) (HCl)
2				-CH ₂ -	H	H	218-220 (déc.) (HCl)

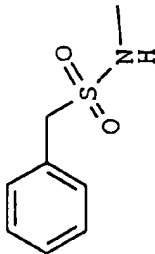
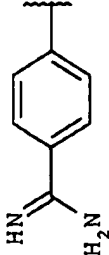
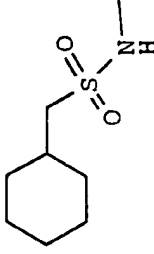
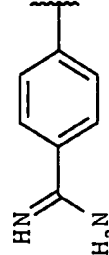
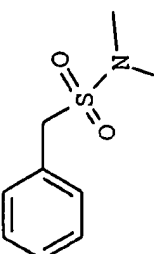
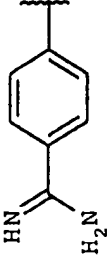
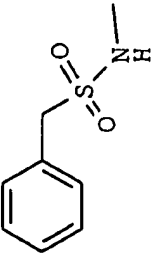
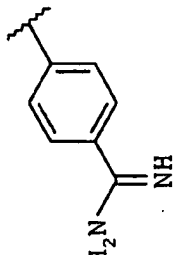
N°	R	R ₁	A	X	Y	Z	Point de fusion (°C)
3	-NH ₂			-CH ₂ -	H	H	190-195 (déc.) (HCl)
4		-CH ₃		-O-	H	-OH	190-195 (déc.) (HCl)
5				-CH ₂ -	H	H	118 (HCl)
6	-NH ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		-O-	H	-OH	150 (déc.) (HCl)
7	-NH ₂			-CH ₂ -	H	H	125 (déc.) (HCl)

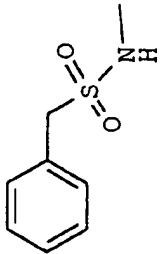
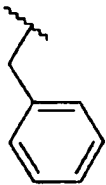
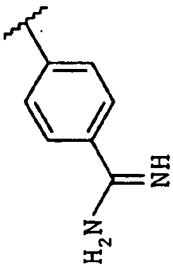
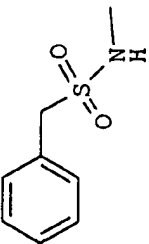
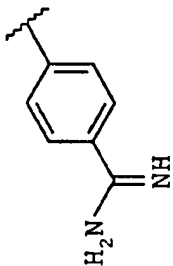
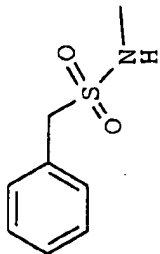
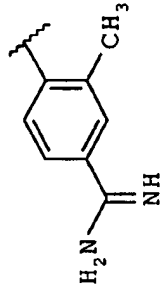
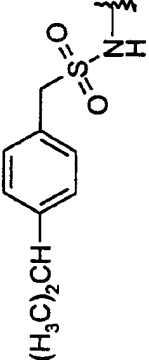
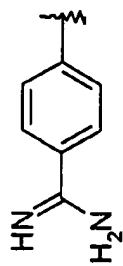
N°	R	R ₁	A	X	Y	Z	Point de fusion (°C)
8	-NH ₂			-CH ₂ -	H	H	175-180 (HCl)
9	-NH ₂			-CH ₂ -	H	H	184-188 (HCl)
10	-NH ₂			-CH ₂ -	H	H	205 (déc.) (HCl)
11	-NH ₂			-CH ₂ -	H	H	187 (déc.) (HCl)

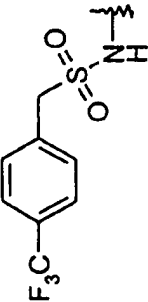
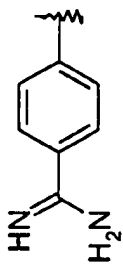
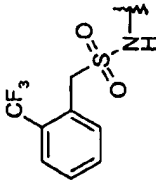
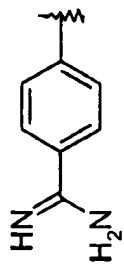
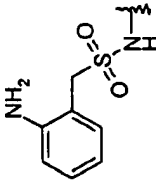
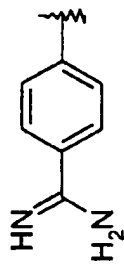
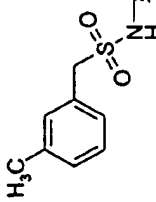
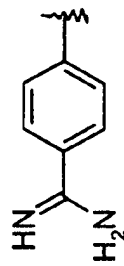
N°	R	R ₁	A	X	Y	Z	Point de fusion (°C)
12				-CH ₂ -	H	H	150 (HCl)
13				-CH ₂ -	H	H	195
14				-CH ₂ -	H	H	180 (HCl)
15		-		H	H	H	150 (HCl)

N°	R	R ₁	A	X	Y	Z	Point de fusion (°C)
16		-		H	H	H	125
17		-		-CH ₂ -	H	H	115 (HCl)
18		-		H	H	H	150 (HCl)
19		H		-CH ₂ -	H	H	183 (HCl)

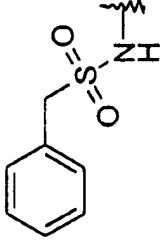
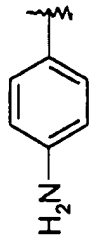
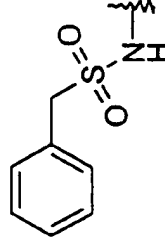
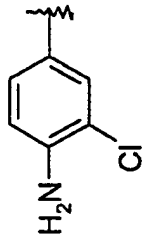
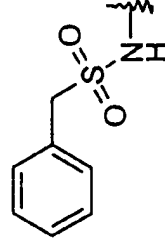
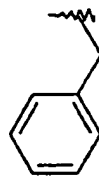
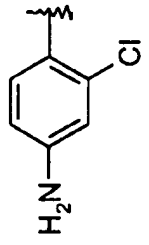
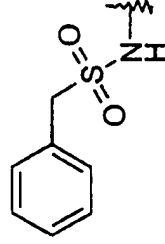
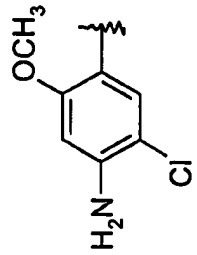
N°	R	R ₁	A	X	Y	Z	Point de fusion (°C)
20		-		H	H	H	203
21				-CH ₂ -	H	H	169 (2 HCl)
22		-		H	H	H	165 (HCl)
23				-CH ₂ -	H	H	225 (HCl) 179 (MeSO ₃ H)

N°	R	R ₁	A	X	Y	Z	Point de fusion (°C)
24		-CH ₃		-CH ₂ -	H	H	132 (HCl)
25		-		H	H	H	155 (HCl)
26		-		H	H	H	154 (déc.) (HCl)
27		(CH ₃) ₂ CH-		-CH ₂ -	H	H	158 (HCl)

N°	R	R ₁	A	X	Y	Z	Point de fusion (°C)
28				-HN-	H	H	184 (HCl)
29		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		-HN-	H	H	180 (HCl)
30		-		H	H	H	174 (HCl)
31		-		H	H	H	172 (HCl)

N°	R	R ₁	A	X	Y	Z	Point de fusion (°C)
32		-		H	H	H	178 (HCl)
33		-		H	H	H	174 (HCl)
34		-		H	H	H	162 (HCl)
35		-		H	H	H	180 (HCl)

N°	R	R ₁	A	X	Y	Z	Point de fusion (°C)
36		-		H	H	H	188 (HCl)
37		-		H	H	H	184 (HCl)
38		-		H	H	H	164-168 (MeSO ₃ H)
39				CH ₂	H	H	188 (HCl)

N°	R	R ₁	A	X	Y	Z	Point de fusion (°C)
40		-		H	H	H	204-208 (MeSO ₃ H)
41		-		H	H	H	149
42				CH ₂	H	H	154
43		-		H	H	H	172-174 (MeSO ₃ H)

N°	R	R ₁	A	X	Y	Z	Point de fusion (°C)
44		-		H	H	H	128-132 (MeSO ₃ H)
45		-		H	H	H	156
46		-		H	H	H	156 (HCl)
47				-CH ₂ -	H	H	175 (HCl)

N°	R	R ₁	A	X	Y	Z	Point de fusion (°C)
48		-		H	H	H	176 (HCl)
49		-		H	H	H	203

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'études pharmacologiques qui ont mis en évidence leurs propriétés antithrombotiques et leur intérêt comme substances à activité thérapeutique.

5

1. Détermination des constantes d'inhibition (K_i) vis à vis de la thrombine

Sur une microplaque de 96 puits, on dépose dans chaque puits 25 μ l d'une solution de composé à tester (on étudie 7 concentrations), 50 μ l d'une solution de substrat chromogène (on étudie 2 concentrations ; S2238 Chromogénix™) en solution dans du tampon Tris à pH 7,5 (Tris 50 mM, NaCl 100 mM et BSA 0,1 %) et finalement 25 μ l d'une solution de thrombine à 300 U/ml. On suit la libération de 4-nitroaniline à 405 nm à l'aide d'un lecteur de plaques.

On détermine le K_i par la méthode de Dixon.

Les composés de l'invention sont des inhibiteurs de la thrombine et leur K_i est compris entre 0,001 et 100 μ M.

20

2. Coagulation du plasma de rat par la thrombine humaine ex-vivo

On traite des rats mâles CD pesant 150 à 200 g avec le composé à tester ou avec le véhicule, par voie i.v., orale ou sous-cutanée. Ensuite on anesthésie les animaux au Nembutal™ (60 mg/kg ; 0,1 ml/kg), on prélève le sang sur du citrate trisodique à 3,8% (1 vol/9 vol de sang) au niveau du sinus rétro-orbital et on prépare le plasma par centrifugation à 3600 g pendant 15 minutes à la température ambiante. On incube alors à 37 °C, 200 μ l de plasma avec 200 μ l d'une solution de thrombine humaine, la concentration finale en thrombine humaine étant de 0,75 unités NIH/ml et on note le temps de coagulation. L'effet anticoagulant est exprimé par la dose qui augmente le temps de coagulation de 100 %.

Ils inhibent la coagulation du plasma de rat à des doses de 0,01 à 5 mg/kg i.v. Ils sont également actifs par les voies orale et sous-cutanée.

3. Agrégation des plaquettes de lapin induite par la thrombine humaine.

- On prélève le sang par ponction cardiaque sur du citrate trisodique à 3,8 % (1 vol/9 vol de sang). On le centrifuge
- 5 à 250 g pendant 10 minutes. On prélève le plasma riche en plaquettes (P_3P) ainsi obtenu et on réalise la numération des plaquettes.
- Au P_3P , on ajoute 2 ng/ml de prostacycline en solution dans du tampon tris à pH 9,0 glacé. On centrifuge à 110 g,
- 10 pendant 10 minutes et on décante. On ajoute à nouveau de la prostacycline, en solution dans de l'hydroxyde de sodium 50 mM à pH 12, de manière à avoir une concentration finale de 200 ng/ml. On centrifuge à nouveau le P_3P à 800 g pendant 10 minutes. On élimine le plasma pauvre en
- 15 plaquettes et on met le culot en suspension dans un volume de tyrode contenant 200 ng/ml de prostacycline, volume égal au volume initial de P_3P . On centrifuge cette suspension à 800 g pendant 10 minutes. On recommence une seconde fois et dans les mêmes conditions, la mise en suspension du
- 20 culot et la centrifugation. On remet le culot final en suspension dans une solution de tyrode sans prostacycline et on laisse au repos pendant 2 heures pour permettre l'élimination complète de la prostacycline. On induit l'agrégation de ces plaquettes avec de la thrombine humaine
- 25 à la concentration finale de 0,3 unités NIH/ml. On enregistre les variations de densité optique au moyen d'un agrégomètre à 4 canaux. On ajoute le composé à tester ou son véhicule à la suspension de plaquettes (volume maximal ajouté de 3 μ l), 2 minutes avant l'addition de thrombine.
- 30 On détermine la concentration qui inhibe l'agrégation de 50 % (CI_{50}).

Les composés de l'invention peuvent être utiles dans toutes les indications cliniques liées à la thrombose ou dans

35 celles où des complications thrombotiques pourraient intervenir.

A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration orale, parentérale ou

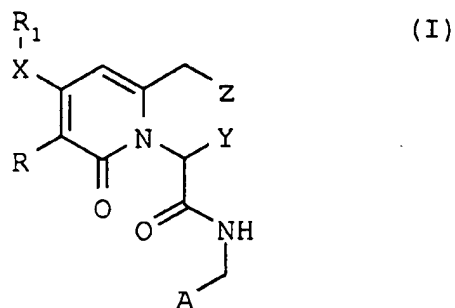
intraveineuse, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables, etc. en association avec des excipients convenables. Toutes ces formes sont dosées pour permettre une administration de
5 1 à 1000 mg par jour et par patient, en une ou plusieurs doses.

Revendications

1. Composé de formule (I)

5

10



dans laquelle

R représente

- soit un groupe -NO₂,
- soit un groupe -NR₂R₃,
- soit un groupe -NHR₃,

R₂ est un groupe (C₁-C₄)alkyle

R₃ est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe -COR₄, un groupe -COOR₅, un groupe -CONHR₆, un groupe -SO₂R₆ ou, un groupe -SO₂NR₇R₈,

R₄ est choisi parmi les groupes (C₁-C₄)alkyle, aryle et aryl(C₁-C₄)alkyle,

R₅ est choisi parmi les groupes (C₁-C₄)alkyle et aryl(C₁-C₄)alkyle,

- R₆ est choisi parmi les groupes (C₁-C₅)alkyle, -CH₂COOH, cyclo(C₃-C₈)alkyl(C₁-C₄)alkyle, aryle, pyridyle et aryl(C₁-C₄)alkyle, avec lorsque le groupe aryle est un groupe phényle une substitution possible sur le groupe phényle par un des groupes suivants : un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe trifluorométhyle, un groupe amino, un groupe (C₁-C₄)acylamino, un groupe (C₁-C₄)alcoxy ou un atome d'halogène,

R₇ et R₈ sont chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe aryle

- ou un groupe aryl(C₁-C₄)alkyle,

R₁ représente

- soit un atome d'hydrogène,
- soit un groupe (C₁-C₈)alkyle droit ou ramifié,
- soit un groupe cyclo(C₃-C₈)alkyle,

- soit un groupe aryle,
- soit un groupe aryl(C₁-C₄)alkyle,

X représente

- soit un atome d'oxygène ou de soufre,
- 5 • soit un groupe -CH₂-,
- soit un groupe -NH-,

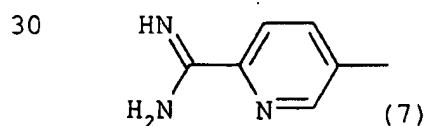
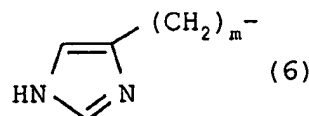
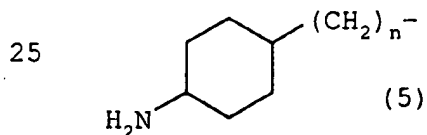
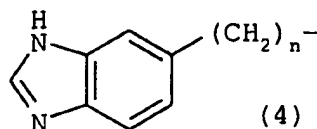
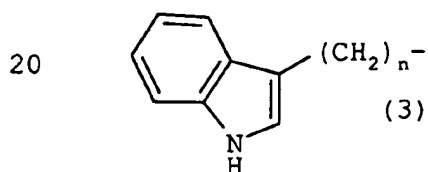
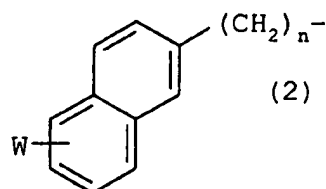
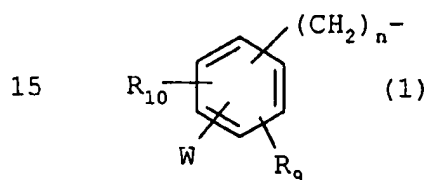
X-R₁ pouvant également représenter un atome d'hydrogène,

Y représente

- soit un atome d'hydrogène,
- 10 • soit un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié,

Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy et,

A représente les différents motifs suivants :



35 où n varie de 0 à 2, m varie de 0 à 3,

W représente un groupe -CH₂NH₂, un groupe -C(NH)(NH₂), un groupe -C(N-OH)(NH₂), un groupe -NHC(NH)(NH₂), un groupe -CN, un groupe -C(N-NH₂)NH₂ ou un groupe -NH₂ et,

R₉ et **R₁₀** sont chacun indépendamment l'un de l'autre un

atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié, un groupe (C₁-C₄)alcoxy, un groupe hydroxy ou un atome d'halogène,

- à l'exception des composés pour lesquels A représente un motif (5) ou (6) et X-R₁ représente un atome d'hydrogène, sous forme de racémates ou d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

10

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R représente

- soit un groupe -NR₂R₃,
- soit un groupe -NHR₃,

15 R₂ est un groupe (C₁-C₄)alkyle

R₃ est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe -COOR₅, un groupe -SO₂R₆ ou, un groupe -SO₂NR₇R₈,

R₅ est choisi parmi les groupes (C₁-C₄)alkyle et phényl(C₁-C₄)alkyle,

20 R₆ est choisi parmi les groupes (C₁-C₅)alkyle, -CH₂COOH, cyclo(C₃-C₈)alkyl(C₁-C₄)alkyle, phényle, pyridyle et phényl(C₁-C₄)alkyle, avec une substitution possible sur le groupe phényle par un des groupes suivants : un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe trifluorométhyle, un groupe amino,25 un groupe (C₁-C₄)alcoxy ou un atome d'halogène,

R₇ et R₈ sont chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe phényle ou un groupe phényl(C₁-C₄)alkyle,

R₁ représente

- 30
- soit un atome d'hydrogène,
 - soit un groupe (C₁-C₈)alkyle droit ou ramifié,
 - soit un groupe cyclo(C₃-C₈)alkyle,
 - soit un groupe phényle,
 - soit un groupe phényl(C₁-C₄)alkyle,

35 X représente

- soit un atome d'oxygène ou de soufre,
- soit un groupe -CH₂-,
- soit un groupe -NH-,

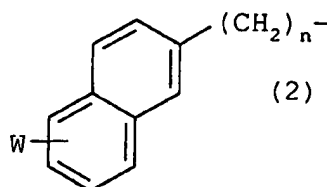
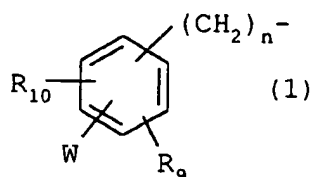
X-R₁ pouvant également représenter un atome d'hydrogène,

Y représente un atome d'hydrogène,

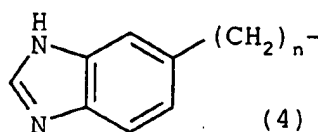
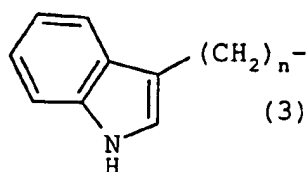
Z représente un atome d'hydrogène,

A représente les différents motifs suivants :

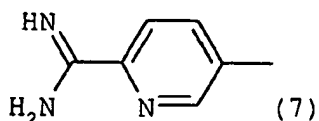
5



10



15



20 où n peut varier de 0 à 2, m varie de 0 à 3,

W représente un groupe $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, un groupe $-\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$, un groupe $-\text{C}(\text{N}-\text{OH})(\text{NH}_2)$, un groupe $-\text{NHC}(\text{NH})(\text{NH}_2)$, un groupe $-\text{C}(\text{N}-\text{NH}_2)\text{NH}_2$ ou un groupe $-\text{NH}_2$ et,

25 R_9 et R_{10} sont chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié, un groupe (C_1-C_4) alcoxy, un groupe hydroxy ou un atome d'halogène, sous forme de racémates ou d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides

30 pharmaceutiquement acceptables.

3. Composé selon la revendication 2, caractérisés en ce que A représente le motif (1), sous forme de racémates ou d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, sous
35 forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

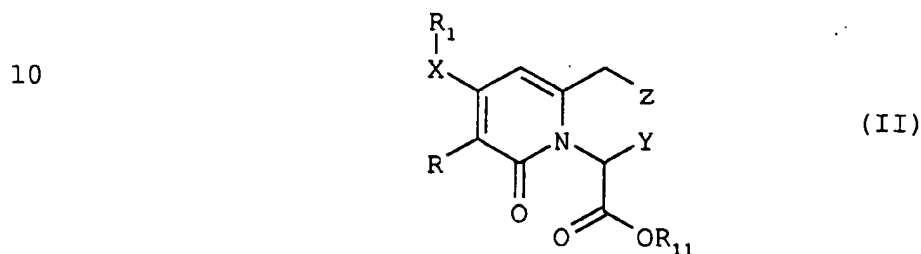
4. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que $\text{X}-\text{R}_1$ représente un atome d'hydrogène, sous forme de

racémates ou d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

- 5 5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, choisi parmi
- La N-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide, la N-[[4-[amino
- 10 (hydroxyimino)méthyl]phényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthyl)-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide, la N-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-4-(2-phényléthyl)-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-
- 15 acétamide, la N-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-3-[[[(4-fluorophényl)méthyl]sulfonyl]amino]-6-méthyl-2-oxo-4-(2-phényléthyl)-1,2-dihydropyridine-1-acétamide, la N-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-
- 20 acétamide, la N-[[4-[amino(hydroxyimino)méthyl]phényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide, la N-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-6-méthyl-3-[[[(2-méthylphényl)méthyl]sulfonyl]amino]-2-oxo-1,2-
- 25 dihydropyridine-1-acétamide, la N-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-3-[[[2-aminophényl)méthyl]sulfonyl]amino]-6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-1-acétamide, la N-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-3-[[[(4-fluorophényl)méthyl]sulfonyl]amino]-6-méthyl-2-oxo-1,2-
- 30 dihydropyridine-1-acétamide, la N-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]-3-[[[(3-méthoxyphényl)méthyl]sulfonyl]amino]-6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-1-acétamide, la N-[[4-(aminoiminométhyl)-2-méthylphényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-
- 35 -acétamide, la N-[[4-(aminioiminométhyl)phényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide, la N-[[4-amino-3-chlorophényl]méthyl]-6-méthyl-2-oxo-3-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1,2-dihydropyridine-1-acétamide, sous forme de racémates ou

d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

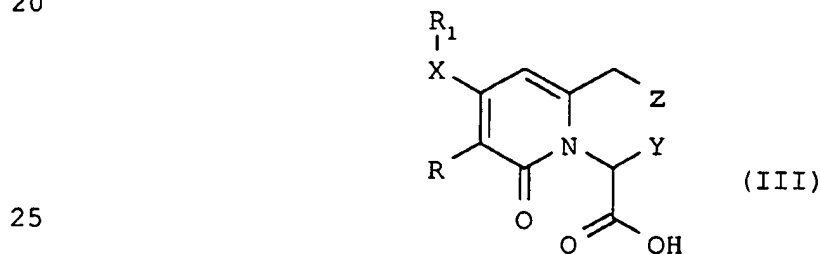
- 5 6. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que l'on hydrolyse un composé de formule (II)



15

dans laquelle R, X, R₁, Y et Z ont la même signification que précédemment et R₁₁ représente soit un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié, soit un groupe arylméthyle, pour obtenir un composé de formule (III)

20



que l'on fait réagir

- soit avec les composés de formule A-CH₂-NH₂.H⁺Q⁻, où A est l'un des motifs (1) à (4), avec pour les motifs (1) et (2) W qui représente un groupe -CN et Q⁻ représente un anion halogénure ou un anion trifluoroacétate pour obtenir des composés de formule (I), pour lesquels A est l'un des motifs (1) à (4) et (7), avec pour les motifs (1) et (2) W qui représente un groupe -CN, à partir duquel on peut éventuellement obtenir les composés de formule (I), pour lesquels A est l'un des motifs (1) ou (2) où W représente un groupe -CH₂NH₂, un groupe -C(NH)(NH₂), un groupe -C(N-OH)(NH₂),
- soit avec des composés de formule H⁺Q⁻.H₂NCH₂A', où A' est

- soit l'un des motifs A (1) ou (2), où W représente un groupe $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, un groupe $-\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$, un groupe $-\text{C}(\text{N-OH})(\text{NH}_2)$, un groupe $-\text{NHC}(\text{NH})(\text{NH}_2)$ ou un groupe $-\text{NH}_2$, soit l'un des motifs A (5), (6) ou (7) dans lesquels la
- 5 fonction amine terminale est protégée par un groupement protecteur et Q représente un anion de type halogénure ou un anion trifluoroacétate pour obtenir des composés de formule (I), pour lesquels A est soit l'un des motifs (1) ou (2) où W représente un groupe $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, un groupe
- 10 $-\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$, un groupe $-\text{C}(\text{N-OH})(\text{NH}_2)$, un groupe $-\text{NHC}(\text{NH})(\text{NH}_2)$ ou un groupe $-\text{NH}_2$, soit l'un des motifs (5), (6) ou (7).
7. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé
- 15 selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.
8. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 en association avec tout excipient
- 20 pharmaceutiquement acceptable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02902

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/73 C07D213/75 C07D401/12 A61K31/4427 A61K31/4412
A61P7/00 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 42342 A (NAYLOR OLSEN ADEL M ;DORSEY BRUCE D (US); MERCK & CO INC (US); ISA) 1 October 1998 (1998-10-01) claims 1,4-11; examples	1,7,8
X	US 5 792 779 A (BRADY STEPHEN F ET AL) 11 August 1998 (1998-08-11) claim 1; examples	1,7,8
X	WO 98 31670 A (COBURN CRAIG ;LYLE TERRY A (US); MERCK & CO INC (US); SANDERSON PH) 23 July 1998 (1998-07-23) claims 1,4-13; examples	1,7,8

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 February 2000

Date of mailing of the international search report

23/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02902

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 01338 A (NAYLOR OLSEN ADEL M ;DYER DONA L (US); FRALEY MARK E (US); DORSEY) 16 January 1997 (1997-01-16) cited in the application claims 1,12-19; examples	1,7,8
A	WO 96 03374 A (MERCK & CO INC ;LUMMA WILLIAM C (US); FREIDINGER ROGER M (US); BRA) 8 February 1996 (1996-02-08) cited in the application claim 1; examples	1,6
X	SANDERSON P E J ET AL: "L-373,890, an achiral, noncovalent, subnanomolar thrombin inhibitor" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,GB,OXFORD, vol. 7, no. 12, 17 June 1997 (1997-06-17), pages 1497-1500, XP004136244 ISSN: 0960-894X the whole document	1,7,8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02902

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9842342 A	01-10-1998	AU 6572798 A EP 0969840 A US 5932606 A	20-10-1998 12-01-2000 03-08-1999
US 5792779 A	11-08-1998	NONE	
WO 9831670 A	23-07-1998	AU 5961398 A EP 0971891 A	07-08-1998 19-01-2000
WO 9701338 A	16-01-1997	AU 703744 B AU 6391796 A CA 2224437 A EP 0835109 A JP 11508558 T	01-04-1999 30-01-1997 16-01-1997 15-04-1998 27-07-1999
WO 9603374 A	08-02-1996	US 5510369 A AU 688952 B AU 3196495 A CA 2193844 A EP 0772590 A JP 10503204 T US 5714485 A	23-04-1996 19-03-1998 22-02-1996 08-02-1996 14-05-1997 24-03-1998 03-02-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 99/02902

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07D213/73 C07D213/75 C07D401/12 A61K31/4427 A61K31/4412 A61P7/00 A61P9/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 42342 A (NAYLOR OLSEN ADEL M ;DORSEY BRUCE D (US); MERCK & CO INC (US); ISA) 1 octobre 1998 (1998-10-01) revendications 1,4-11; exemples	1,7,8
X	US 5 792 779 A (BRADY STEPHEN F ET AL) 11 août 1998 (1998-08-11) revendication 1; exemples	1,7,8
X	WO 98 31670 A (COBURN CRAIG ;LYLE TERRY A (US); MERCK & CO INC (US); SANDERSON PH) 23 juillet 1998 (1998-07-23) revendications 1,4-13; exemples	1,7,8
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 14 février 2000		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 23/02/2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5618 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Bosma, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 99/02902

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 97 01338 A (NAYLOR OLSEN ADEL M ; DYER DONA L (US); FRALEY MARK E (US); DORSEY) 16 janvier 1997 (1997-01-16) cité dans la demande revendications 1,12-19; exemples	1,7,8
A	WO 96 03374 A (MERCK & CO INC ; LUMMA WILLIAM C (US); FREIDINGER ROGER M (US); BRA) 8 février 1996 (1996-02-08) cité dans la demande revendication 1; exemples	1,6
X	SANDERSON P E J ET AL: "L-373,890, an achiral, noncovalent, subnanomolar thrombin inhibitor" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, GB, OXFORD, vol. 7, no. 12, 17 juin 1997 (1997-06-17), pages 1497-1500, XP004136244 ISSN: 0960-894X le document en entier	1,7,8

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 99/02902

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9842342 A	01-10-1998	AU 6572798 A EP 0969840 A US 5932606 A	20-10-1998 12-01-2000 03-08-1999
US 5792779 A	11-08-1998	AUCUN	
WO 9831670 A	23-07-1998	AU 5961398 A EP 0971891 A	07-08-1998 19-01-2000
WO 9701338 A	16-01-1997	AU 703744 B AU 6391796 A CA 2224437 A EP 0835109 A JP 11508558 T	01-04-1999 30-01-1997 16-01-1997 15-04-1998 27-07-1999
WO 9603374 A	08-02-1996	US 5510369 A AU 688952 B AU 3196495 A CA 2193844 A EP 0772590 A JP 10503204 T US 5714485 A	23-04-1996 19-03-1998 22-02-1996 08-02-1996 14-05-1997 24-03-1998 03-02-1998